

**BEITRÄGE ZU DEN TOTALSYNTHESEN
DER NATÜRLICHEN 3-ACYLTETRAMSÄUREN
DISCODERMID, METHIOSETIN UND TA-289**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.) der Fakultät für
Biologie, Chemie und Geowissenschaften der Universität Bayreuth

vorgelegt von

MARKUS WINTERER

geboren in Eggenfelden

Bayreuth 2017

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 2011 bis August 2016 in Bayreuth am Lehrstuhl für Organische Chemie I unter Betreuung von Herrn Professor Dr. Rainer Schobert angefertigt.

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften der Universität Bayreuth genehmigten Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

Dissertation eingereicht am: 22.03.2017

Zulassung durch die Promotionskommission: 26.04.2017

Wissenschaftliches Kolloquium: 14.06.2017

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Stefan Schuster

Prüfungsausschuss:

Prof. Dr. Rainer Schobert (Erstgutachter)

Prof. Dr. Matthias Breuning (Zweitgutachter)

Prof. Dr. Matthias Ullmann (Vorsitz)

Prof. Dr. Rhett Kempe

Meiner Familie

„Ernstzunehmende Forschung erkennt man daran, dass plötzlich zwei Probleme existieren, wo es vorher nur eines gegeben hat.“

THORSTEIN BUNDE VEBLEN

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

μW	Mikrowelle
Ac	Acetyl
AIBN	Azo-bis- <i>iso</i> -butyronitril
AK	Arbeitskreis
Alloc	Allyloxycarbonyl
ALOX	Aluminiumoxid
ATR	<i>Attenuated Total Reflectance</i>
Bn	Benzyl
br	breit
Bu	Butyl
Boc	<i>t</i> -Butoxycarbonyl
CAN	Cer-(IV)-ammoniumnitrat
Cbz	Benzyloxycarbonyl
C ^q	quartäres C-Atom
d	Duplett
DBU	Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	1,2-Dichlorethan
DCVC	<i>Dry Column Vacuum Chromatography</i>
DEPC	Diethylpyrocarbonat, Diethyldicarbonat
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIPEA	Diisopropylethylamin

dd	dubliziertes Duplett
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMB	2, 4-Dimethoxybenzyl
DME	1, 2-Dimethoxyethan (Glyme)
DMF	<i>N, N'</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EI	Elektroionisation
Et	Ethyl
eV	Elektronenvolt
Fmoc	Fluorenylmethoxycabonyl
Fmoc-Suc	9-Fluorenylmethyl-succinimidyl-carbonat
GC	Gaschromatographie
g	Erdbeschleunigung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IBCF	<i>iso</i> -Butylchloroformat
IMDA	intra-molekulare-DIELS-ALDER
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
konz.	konzentriert
K_p	Kochpunkt
KPG	Kerngezogenes Präzisions-Glasgerät
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid

m	Multiplett (NMR), medium (IR)
Me	Methyl
mL	Milliliter
mmol	Millimol
MS	Massenspektrometrie
MTBE	<i>tert</i> -Butylmethylether
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
PCC	Pyridinium-chlorochromat
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
Ph	Phenyl
ppm	<i>parts per million</i>
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
<i>p</i> TosOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR), strong (IR)
Schmp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
<i>t</i>	tertiär
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-

TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl
TMSE	Trimethylsilylethyl
TPAP	Tetrapropylammonium perruthenat
w	weak

INHALTSVERZEICHNIS

A	ALLGEMEINER TEIL	1
1	Tetramsäuren	1
1.1	Vorkommen und Eigenschaften von Tetramsäuren	1
1.2	Chemische Reaktivität von Tetramsäuren	3
1.3	Laborsynthesen für Tetramsäuren	3
1.4	Methoden zur 3-Acylierung von Tetramsäuren	8
1.5	Strukturklassen und Wirkungen natürlicher Tetramsäuren	13
1.6	Literaturbekannte Laborsynthesen makrocyclischer Tetramsäuren	18
1.7	Literaturbekannte Laborsynthesen für Decalinoyltetramsäuren	26
1.8	Darstellung von (2 <i>E</i> , 4 <i>Z</i>)-Dienamiden mit Ph ₃ PCCO „3-Komponenten-Reaktion“ ...	34
B	SPEZIELLER TEIL.....	36
2	Beiträge zur Synthese von Discodermid	36
2.1	Vorkommen, Struktur und Wirkung von Discodermid	36
2.2	Zielsetzung und Synthesestrategie	36
2.3	Synthese der Bausteine	43
2.4	Kupplung der Bausteine	61
3	Synthese von Methiosetin und TA-289	64
3.1	Vorkommen, Struktur und Wirkung von Methiosetin und TA-289	64
3.2	Zielsetzung und Synthesestrategie	64
3.3	Synthese der Bausteine	68
3.4	Kupplung der Bausteine zu 4- <i>O</i> -Acyl-Methiosetin und Umlagerungsversuche zu TIPS-Methiosetin	75
3.5	Alternative Strategie über eine „late-stage“ DIELS-ALDER-Reaktion	78
3.6	Synthese von TA-289	89
4	Zusammenfassung	95
4.1	Beiträge zur Synthese von Discodermid	95
4.2	Totalsynthese von Methiosetin und TA-289	100
5	Summary	103
5.1	Contributions to the synthesis of discodermide	103
5.2	Totalsyntheses of Methiosetin and TA-289	108

C	EXPERIMENTELLER TEIL	111
6	Allgemeine Angaben zum experimentellen Teil.....	111
6.1	Allgemeine Arbeitsbedingungen	111
6.2	Verwendete Messgeräte.....	111
7	Discodermidmodell 133	113
7.1	Synthese der Tetramsäure 136 und des 3-Acylylides 150	113
7.2	Synthese des Tetramatbausteins 139	120
7.3	Beiträge zur Synthese des Dialdehydbaustein 135	129
7.4	Synthese des Dialdehydbausteins 138	135
7.5	Arbeiten zu dem Dialdehydbaustein aus Inden (185)	143
7.6	Kupplung der Bausteine	145
8	Methiosetin (196) und TA-289 (197)	149
8.1	Decalincarbonsäure 199	149
8.2	Kupplung der Bausteine	164
8.3	Methiosetin (196) über “late-stage” IMDA-Reaktion.....	166
8.4	TA-289 (197).....	171
D	LITERATURVERZEICHNIS	174
E	ANHANG	181

A ALLGEMEINER TEIL

1 Tetramsäuren

1.1 Vorkommen und Eigenschaften von Tetramsäuren

Tetramsäuren sind ein häufig anzutreffendes Motiv in Naturstoffen, wobei es sich strukturell betrachtet um Pyrrolidin-2,4-dione handelt. Über das Gebiet der Tetramsäuren wurde bereits ausgiebig in Übersichtsartikeln geschrieben. ^{[1]-[4]} Sie werden hauptsächlich von Bakterien, Pilzen, Myxomyceten und marinen Schwämmen gebildet und zeigen sehr häufig eine biologische Aktivität. Diese ist besonders stark bei den 3-acylierten Tetramsäuren ausgeprägt. Diese hohe Bioaktivität liegt vor allem an der Fähigkeit von 3-Acyltetramsäuren, für biochemische Prozesse wichtige Metallionen chelatisieren zu können. Des Weiteren, so wird vermutet, liegt es an der Tatsache, dass sie stereoelektronische Ähnlichkeit zu Phosphationen zeigen und somit in der Lage sind Phosphatasen, Kinasen sowie Proteasen zu inhibieren. ^{[5]-[9]} Häufig werden Tetramsäuren in Form ihrer Metallchelate isoliert. So wurde zum Beispiel die Tenuazonsäure (**1**) in Form ihrer Magnesium- und Calciumkomplexe **2** isoliert. Im Gegensatz zu 3-Acyltetronsäuren wird das Metall üblicherweise nicht über den enolischen 3-Acylsauerstoff und den Sauerstoff an C-4 koordiniert, sondern über den 3-Acylsauerstoff und den Sauerstoff an C-2. ^{[2], [10]} Welcher Komplex sich bildet, hängt aber auch sehr stark von dem chelatisierten Metall und den Resten am Stickstoff ab.

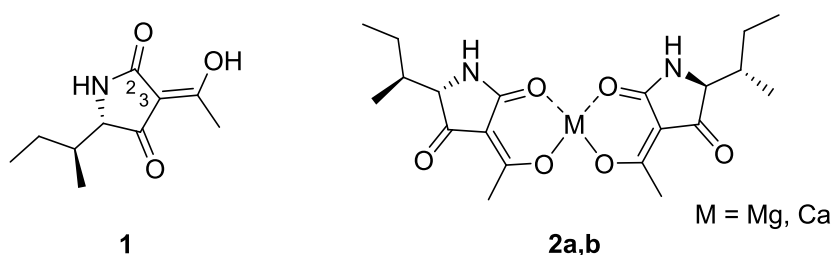
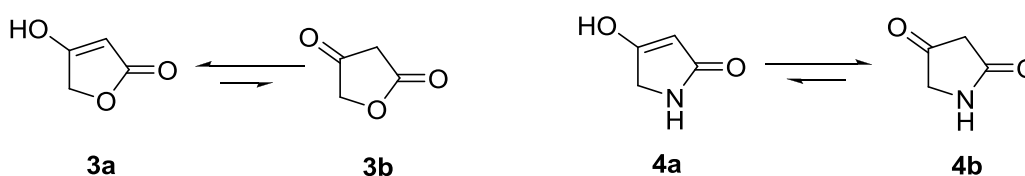


Abbildung 1: Tenuazonsäure (**1**) und ihre natürlichen Chelatkomplexe **2a,b**. ^[10]

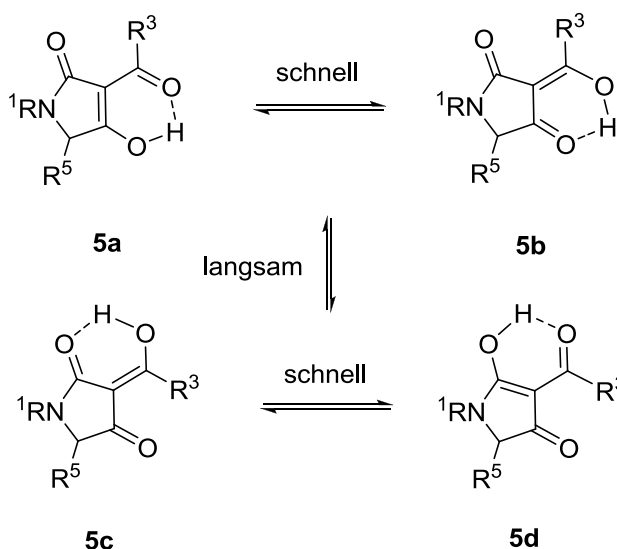
Ebenso wie ihre Sauerstoffanaloge, die Tetronsäuren **3**, zählen auch die Tetramsäuren **4** zu den vinylogenen Carbonsäuren. Jedoch liegen diese nicht wie Tetronsäuren, vorwiegend in deren Enol-Form **3a**, sondern größtenteils in ihrer Diketo-Form **4b** vor (Schema 1). ^[1]



Schema 1: Bevorzugte Tautomere von Tetronsäure **3** und Tetramsäure **4**.

Tetramsäuren sind weitaus schwächere Säuren als die Tetronsäuren, so zeigt Tetramsäure **4** in wässriger Lösung einen pK_S -Wert von 6,4 wobei hingegen Tetronsäure **3** einen pK_S -Wert von 3,76 aufweist.^{[11], [12]} Durch Acylierung von Tetramsäuren an C-3 steigt die Acidität auf die Höhe von Tetronsäuren an. So weist zum Beispiel Tenuazonsäure (**1**) einen pK_S -Wert von 3,35 auf.^[13]

Aufgrund ihrer drei Carbonylfunktionen können 3-Acyltetramsäuren in mehreren Tautomeren vorliegen. Von den neun möglichen Haupt-Tautomeren, werden in Lösung bei 3-Acyltetramsäuren jedoch nur vier beobachtet (Schema 2). Hierbei handelt es sich um die zwei internen Tautomerpaare **5a/5b** und **5c/5d**, welche sich sehr schnell ineinander umwandeln, sowie um die externen Tautomerpaare **5a/5b** zu **5c/5d**. Da bei der Umwandlung von **5a/5b** zu **5c/5d** eine Bindung gedreht werden muss, erfolgt die Umwandlung in Hinsicht auf die NMR-Zeitskala langsamer als die Umwandlung von **5a/5b** und **5c/5d**.^{[14], [15], [2]}



Schema 2: Vorwiegend vorliegende Tautomere von 3-Acyltetramsäuren.

Die Lage der Tautomere ist des Weiteren abhängig von den Substituenten R^1 , R^3 und R^5 . Im Falle der 3-Acetyl-5-isopropyltetramsäure ($R^3 = \text{Me}$ und $R^5 = i\text{-Pr}$) liegt ein Tautomerungsverhältnis $\mathbf{a/b/c/d} = 5:10:80:0$ vor, wo hingegen eine Acylsubstitution an R^1 zur Bevorzugung des **a** Tautomeres führt.^[2]

1.2 Chemische Reaktivität von Tetramsäuren

HENNING *et al.* beschreibt in seinem Übersichtsartikel bekannte Funktionalisierungsmethoden sowie Synthesen des Tetramsäurerings sehr ausgiebig. ^[3] Im Großen und Ganzen lassen sich nach ROYLES die Funktionalisierungsmöglichkeiten wie folgt zusammenfassen: Die Reaktion mit Elektrophilen an C-3 (Aldehyde, Brom), die Reaktion mit nukleophilen Reagenzien (Hydrazin) an C-4 sowie die Acylierung an O-4 und teilweise an C-3. Metallorganische Basen führen zur Metallierung an C-3 (Abbildung 2). ^[1]

In Kapitel 1.3 werden die für diese Arbeit wichtigen Funktionalisierungen noch einmal genauer angesprochen.

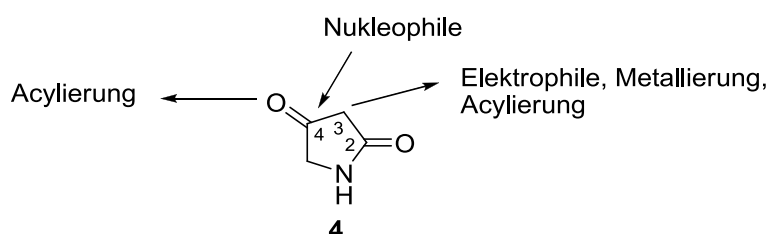
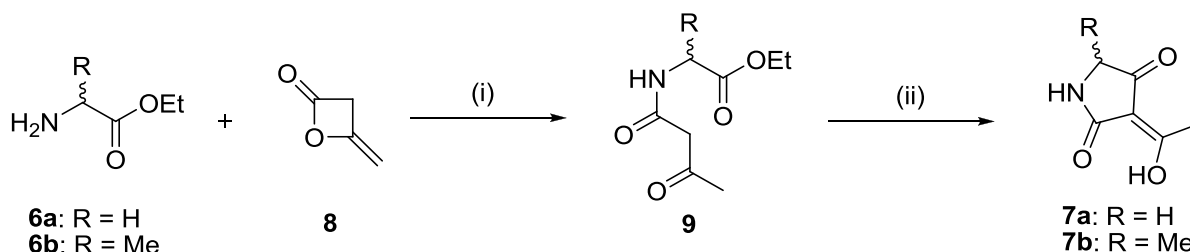


Abbildung 2: Mögliche Reaktionen am Tetramsäurering.

1.3 Laborsynthesen für Tetramsäuren

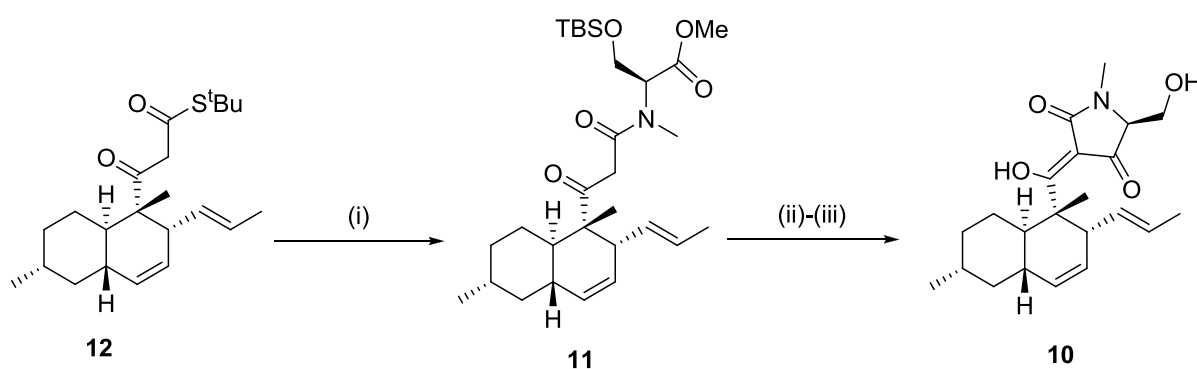
1.3.1 LACEY-DIECKMANN-Cyclisierung

LACEY *et al.* stellten 1954 einen Zugang zu 3-Acetyltetramsäuren vor. ^[16] Ausgehend von den Ethylestern von Glycin (**6a**) und DL-Alanin (**6b**) gelang ihm die Darstellung der 3-Acetyltetramsäuren **7a** und **7b**. Dabei setzte er die Ester mit Diketen (**8**) um und erhielt nach einer klassischen DIECKMANN-Cyclisierung des β -Ketoamids **9** die entsprechenden funktionalisierten Tetramsäuren.



Schema 3: Zugang zu 3-Acetyltetramsäuren nach LACEY. Reagenzien und Bedingungen: (i) EtOH, RT, 1h; (ii) NaOEt (R=Me) oder NaOMe (R=H), Benzol, RT, 3h; 54% (R=Me), 76% (R=H).

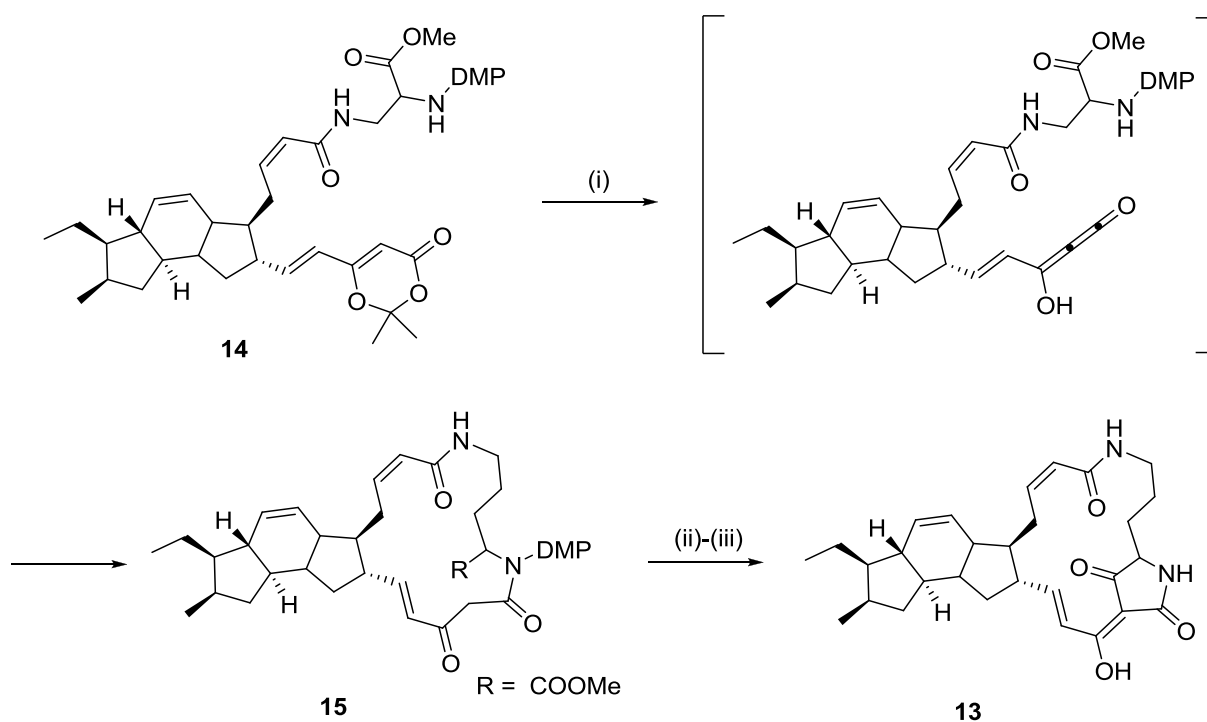
Die Reaktion ist durch die Einführung einer 3-Acetylgruppe durch die Verwendung von Diketen limitiert. LEY *et al.* publizierte 1992 zum ersten Mal seine Modifikation der Lacey-Dieckmann-Cyclisierung.^[17] Diese Methode setzte er unter anderem erfolgreich in der Synthese von Equisetin (**10**) ein (Schema 4).^{[18], [19]} Er erzeugt hierbei zuerst das benötigte β -Ketoamid **11** aus dem β -Ketothioester **12** und einem Aminosäure-Ester in Anwesenheit von Silbertrifluoroacetat. Durch Verwendung eines β -Ketothioesters ist es möglich sehr komplexe Acyl-Reste einzuführen. Als weitere Neuerung verwendete er in seiner 1992 beschriebenen Fuligorubin A Synthese zur Cyclisierung TBAF als schwache Base, um das Problem der Epimerisierung durch Alkoholatbasen zu umgehen. Die Equisetin Synthese nach LEY *et al.* wird in Kap. 1.61 noch genauer besprochen.



Schema 4: Synthese von Equisetin nach LEY. Reagenzien und Bedingungen: (i) (S)-N-Methyl-O-tert-butyl-L-serinmethylester, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$, THF, Et_3N , 0°C , 80%; (ii) HF, CH_3CN , RT; (iii) NaH, CH_2Cl_2 , 82% über 2 Stufen.

Die LACEY-DIECKMANN-Cyclisierung erfreut sich vor allem bei Totalsynthesen komplexer Tetransäuren hoher Beliebtheit. Die Einführung des 3-Acyltetransäuremotivs als letzte bzw. eine der letzten Stufen bringt den Vorteil mit sich, dass die schwer zu reinigenden 3-Acyltetransäuren erst in einer späten Stufe der Synthese vorliegen. Meistens liegt das fertige Produkt nach der Reaktion und einfacher extraktiver Aufarbeitung auch bereits analysenrein vor.^[20] Beispiele für die Anwendung der LACEY-DIECKMANN-Cyclisierung in der Synthese komplexer Naturstoffe sind die Totalsynthesen von Cylindramid, Ikarugamycin und Aburatubolactam A (Kap. 1.5.4). In Schema 5 ist die Anwendung der LACEY-DIECKMANN-Cyclisierung in der üblichen Variante zur Synthese makrocyclischer Tetransäuren am Beispiel Ikarugamycin (**13**) gezeigt. Hierbei wird über eine RETRO-HETERO-DIELS-ALDER-Reaktion das 1,3-Dioxen-4-on **14** thermisch intermediär in ein Keten überführt. Dieses addiert die Aminogruppe zum β -Ketoamid **15** und führt so nach Dieckmann-Kondensation und Entfernung der Schutzgruppe zu Ikarugamycin (**13**). Eine alternative Darstellung von β -Ketoamiden hat SCHLESSINGER 1985 in seiner Arbeit über HORNER-EMMONS-Olefinierung von

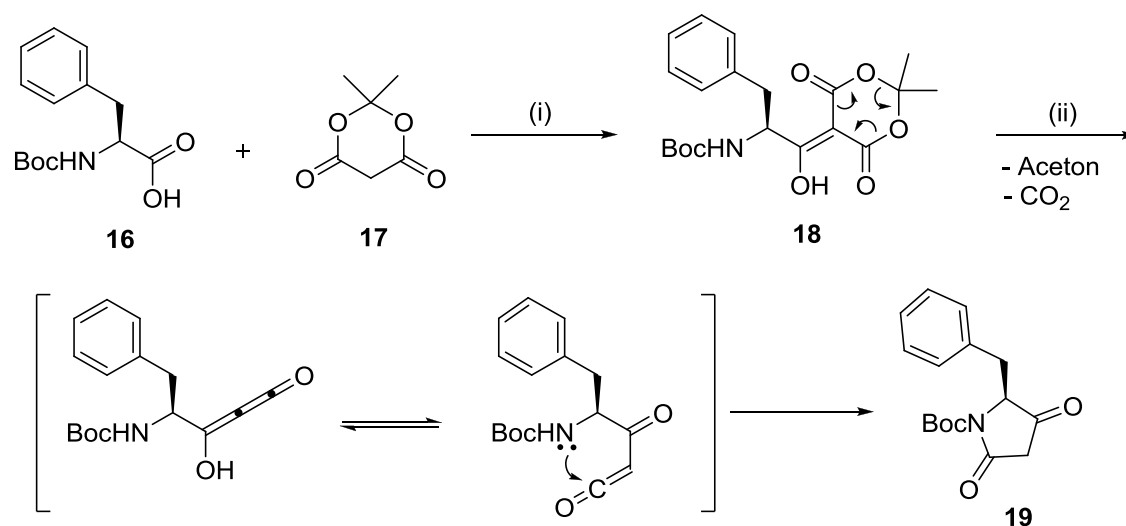
3-Acyltetramsäuren beschrieben (siehe Kap. 1.3.3).^[21]



Schema 5: Ikarugamycin-Synthese nach BOECKMAN. Reagenzien und Bedingungen: (i) Toluol, 105 °C, 8-10 h; (ii) *t*-BuOK, *t*-BuOH, 0 °C, 15 min; (iii) TFA, 72 °C, 5 min.

1.3.2 Meldrumsäure Methode

Eine weitere Methode, welche 1987 von JOUIN *et al.* publiziert wurde, geht von Meldrumsäure und *N*-geschützten Aminosäuren aus (Schema 6).^[22] Dabei wird die Aminosäure **16** zuerst über ein gemischtes Anhydrid aktiviert und reagiert mit Meldrumsäure (**17**) zu dem entsprechenden Isopropylidenmalonat **18**. Thermisch lässt sich dieses unter Abspaltung von Kohlenstoffdioxid und Aceton in ein Keten überführen, welches daraufhin mit dem Stickstoff einem Ringschluss zur Tetramsäure **19** eingeht.^[23]

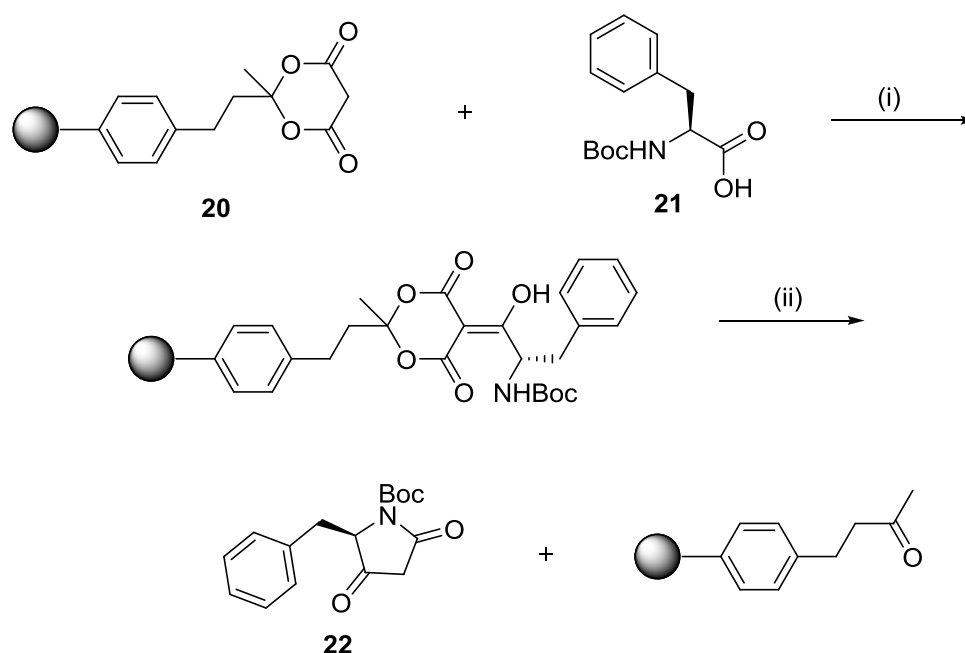


Schema 6: Meldrumsäure basierende Synthese einer *N*-geschützten Tetramsäure nach JOUIN *et al.*

Reagenzien und Bedingungen: (i) Meldrumsäure, IPCF, DMAP, CH_2Cl_2 , $-5\text{ }^\circ\text{C}$, 2,5 h; (ii) EtOAc, 0,5 h, RF.

Ursprünglich fand Isopropylenchloroformiat (IPCF) als Kondensationsreagenz Verwendung. Dieses wurde in einer späteren Arbeit von MA *et al.* durch Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) ersetzt.^[24] DCC hat jedoch den Nachteil, dass der anfallende Dicyclohexylharnstoff sich teilweise nur sehr schwer von den Endverbindungen abtrennen lässt. TØNDER *et al.* verbesserte die Carbodiimid-Methode durch Verwendung von 1-Ethyl-3-(3-dimethyl-aminopropyl)-carbodiimid Hydrochlorid (EDCI).^[25] Das anfallende Harnstoffderivat lässt sich hierbei leicht durch saure Aufarbeitung aus dem Reaktionsgemisch entfernen.

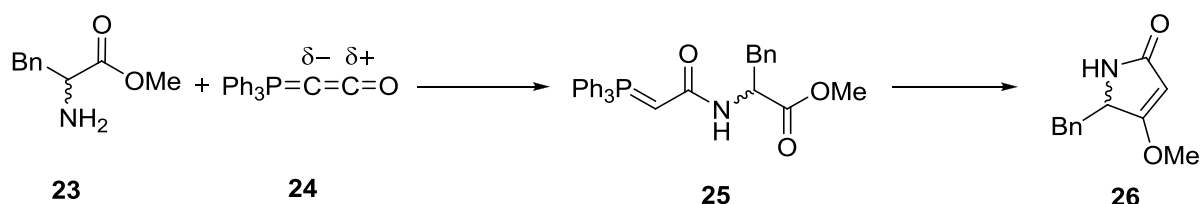
LIU *et al.* stellten 2003 ihre Variation der Meldrumsäuremethode vor.^[26] Dabei wurde Malonsäure an eine feste Phase gebunden, was formal der Meldrumsäure entspricht.^[27] Nach Acylierung dieser immobilisierten Meldrumsäure **20** mit der *N*-Boc-Phenylalanin (**21**) konnte der Dicyclohexylharnstoff und weitere anfallende Nebenprodukte vom Harz durch Waschen entfernt werden. Durch Erhitzen des gereinigten Harzes auf Rückfluss konnte so die Tetramsäure **22** erhalten werden (Schema 7).



Schema 7: Meldrumsäuresynthese nach LIU *et al.* an der Festphase. Reagenzien und Bedingungen: (i) DCC, DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 10 h; (ii) EtOAc, 2 h, RF, 81% über zwei Stufen.

1.3.3 Synthese von Tetramaten über Domino-Addition-Intra-WITTIG-Olefinierungssequenz

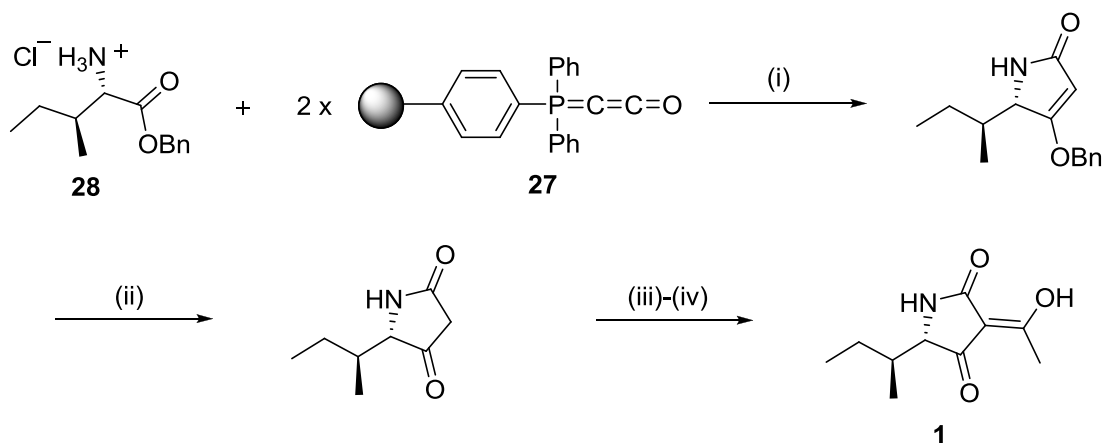
Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von Tetramsäuren ist die von SCHOBERT *et al.* entwickelte Domino-Addition-Intra-WITTIG-Olefinierungssequenz.^[28] Sie erzeugt zuerst Tetramate, welche formal als geschützte Tetramsäuren betrachtet werden können. Für manche Synthesen ist die Erzeugung von Tetramaten aufgrund der Schutzgruppenstrategie von enormer Bedeutung. Ein Nachteil gegenüber der Meldrumsäure-Methode ist die meist aufwendigere Erzeugung der eingesetzten Edukte. Im ersten Schritt erfolgt hierbei eine Addition der Aminogruppe des Aminosäureesters **23** an die C-C Doppelbindung von Ketenylidentriphenylphosphoran (Ph_3PCCO) (**24**). Dabei entsteht das Amidylid **25**, welches in einer Wittig-Reaktion einen Ringschluss zu Tetramat **26** eingeht (Schema 8). Bei geeigneter Wahl des Esters kann das Tetramat anschließend unter milden Bedingungen zur Tetramsäure entschützt werden. Als Lösungsmittel können z. B. Toluol, Tetrahydrofuran oder Xylol verwendet werden.



Schema 8: Tetramatsynthese nach SCHOBERT *et al.*

Um das bei der Reaktion anfallende und sehr oft nur schwer abzutrennende Triphenylphosphinoxid zu vermeiden, arbeitete der Arbeitskreis um SCHOBERT lange Zeit an einer Optimierung der Methode. Im Jahr 2004 publizierten SCHOBERT *et al.* die Synthese von Tenuazonsäure mit immobilisiertem Ph_3PCCO (**27**).^[29]

Hierbei wurde Ketenylidetriphenylphosphoran an ein Polystyrolharz gebunden. Nach erfolgreicher Tetramatsynthese konnte das Produkt einfach durch Abwaschen von der festen Phase getrennt werden. Aus L-Isoleucinbenzylesterhydrochlorid (**28**) erzeugten sie so in drei Stufen Tenuazonsäure (**1**) (Schema 9).



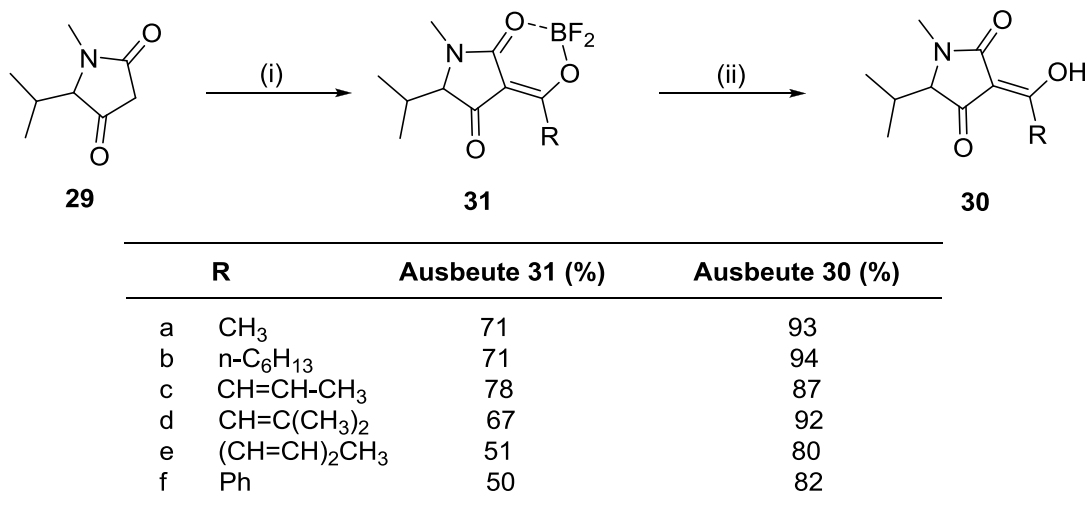
Schema 9: Synthese von Tenuazonsäure (**1**) mittels immobilisiertem Ph_3PCCO (**27**). Reagenzien und Bedingungen: (i) THF, 60 °C, 14 h, 65%; (ii) H_2 (1 atm), Pd/C (5%), MeOH, RT, 2 h, 99%; (iii) $\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$, AcCl, 80 °C, 8 h; (iv) 1%ige NaOH (wässrig), 60% über zwei Stufen.

1.4 Methoden zur 3-Acylierung von Tetramsäuren

1.4.1 3-Acylierung nach JONES

Eine Möglichkeit zum Aufbau von 3-Acyltetramsäuren ist die bereits genannte LACEY-DIECKMANN-Cyclisierung. Es gibt jedoch weitere etablierte Methoden zur Einführung eines Acylrestes an C-3. Die

erste, welche hier zu nennen wäre, ist die Methode nach JONES *et al.* (Schema 10).^{[30], [31]} Hierbei wird die Tetramsäure **29** zusammen mit dem Säurechlorid in BF₃-Etherat gekocht und anschließend mit Methanol zur freien 3-Acyltetramsäure **30** dekomplexiert. Der BF₂-Komplex **31** kann in der Regel sehr gut säulenchromatographisch aufgereinigt werden.



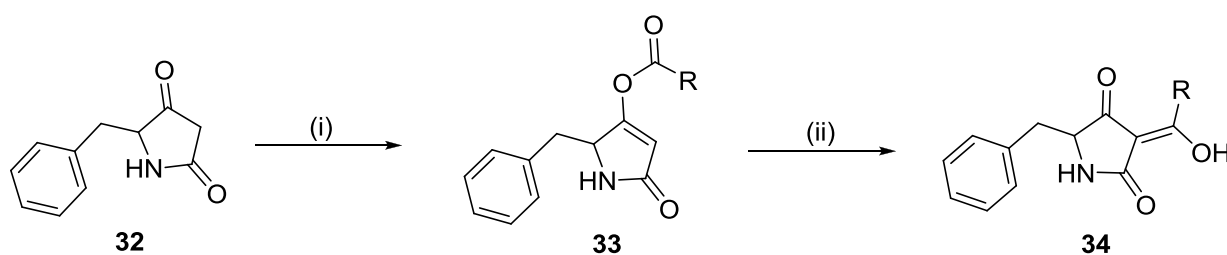
Schema 10: 3-Acylierung nach JONES. Reagenzien und Bedingungen: (i) RCOCl (3 Äq), BF₃ x Et₂O, 7 h, 80 °C, 50-78%; (ii) MeOH, 2 h, RF, 80-94%.

Ein Vorteil gegenüber der Methode von YOSHII *et al.* (Kap. 1.4.2) liegt darin, dass es möglich ist, α,β -ungesättigte Acylreste in tolerierbaren Ausbeuten einzuführen. Das geschieht allerdings unter weniger milden Bedingungen, was den Einsatz der Methode in Hinsicht auf säurelabile und thermisch instabile Gruppen limitiert. Die Gesamtausbeuten liegen je nach Acylrest zwischen 41% und 68%.

1.3.2 YOSHII Acylierung

YOSHII *et al.* suchten nach einer milden 3-Acylierungsmethode für Tetramsäuren und stellten diese 1987 vor.^[32] Bis dahin gab es zur direkten Acylierung von Tetramsäuren nur die weniger milde Methode nach JONES *et al.* (siehe Kap. 1.4.1), welche im lewissauren Milieu durchgeführt wird. Im Basischen führt die Acylierung jedoch hauptsächlich zu 4-*O*-Acyltetramsäuren.^[32] Als wichtig beschreiben YOSHII *et al.* auch die stufenweise Durchführung der Reaktion: Zuerst 4-*O*-Acylierung der Tetramsäure **32** zu 4-*O*-Acyltetramat **33** und anschließende durch Triethylamin vermittelte Acylmigration zur 3-Acyltetramsäure **34**. Ansonsten würde ein komplexes Gemisch an Nebenprodukten entstehen, wodurch sich die Ausbeute erheblich verringert. Auch ihnen war es

möglich gesättigte sowie α,β -ungesättigte Acylreste einzuführen. Um jedoch eine Nebenproduktbildung bei der Acylierung mit α,β -ungesättigten Carbonsäuren zu vermeiden, war es nötig, die Reaktion bei Temperaturen um die 0 °C durchzuführen. Jedoch konnte selbst unter diesen milden Bedingungen eine Ausbeute von 37%-50% nicht überschritten werden. YODA *et al.* publizierten 2010 eine noch mildere Variation der Acylmigration unter Zusatz von CaCl_2 . Vermutlich wirkt sich hier die Komplexbildungsneigung der 3-Acyltetramsäuren positiv auf die Umlagerung aus, wodurch diese unter milderen Bedingungen umlagern. Selbst Acylmigrationen die ohne CaCl_2 -Zusatz nur in der Siedehitze möglich sind finden so bereits bei Raumtemperatur statt.^[33] Aufgrund dieser milderen Reaktionsbedingungen konnte unter YODA-Bedingungen ebenfalls eine α -Isomerisierung, welche unter YOSHII-Bedingungen vermehrt auftrat, vermieden werden.



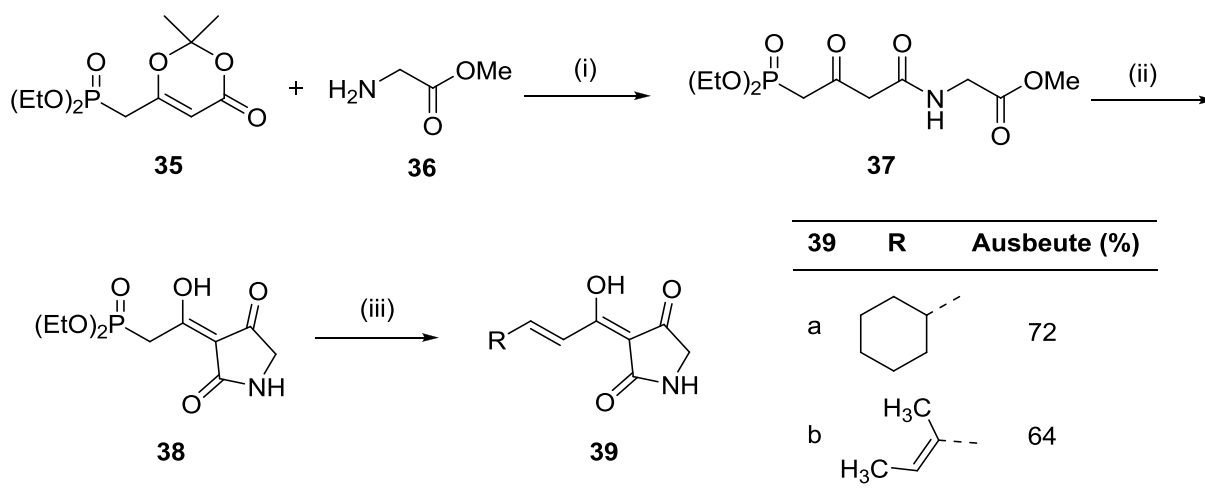
34	R	Ausbeute (%)
a	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$	95
b	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	83
c	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	58
d	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$	50
e	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$	50
f	$(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2$	84

Schema 11: 3-Acylierung nach YOSHII. Reagenzien und Bedingungen: (i) RCOOH , DCC, DMAP, CH_2Cl_2 , 1,5 h, 0 °C; (ii) Et_3N , CH_2Cl_2 , 4,5 h, 0 °C, 50-95% über 2 Stufen.

1.4.3 3-Acylierung nach BOECKMAN

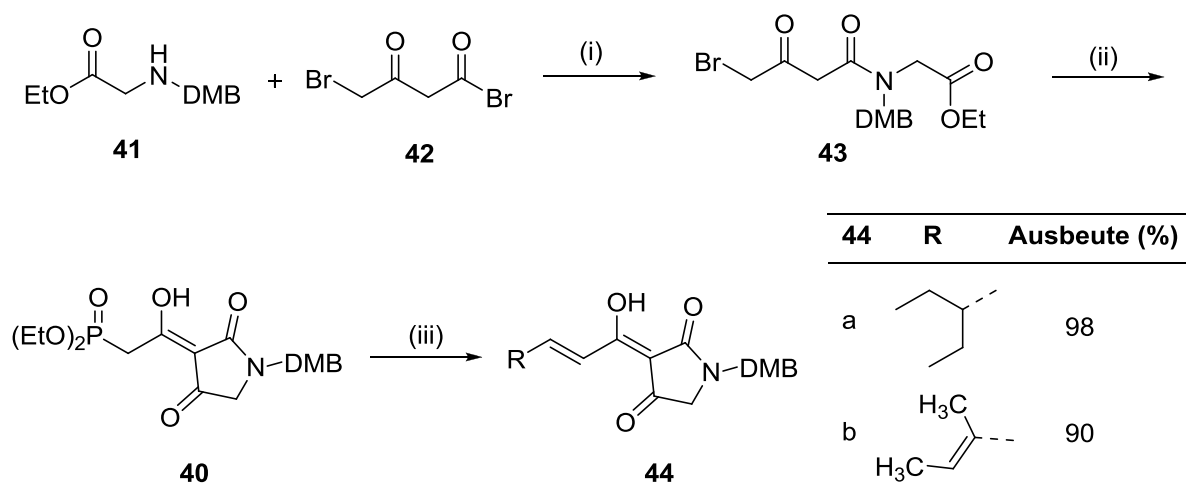
BOECKMAN stellte 1982 eine 3-Acylierungsmethode vor, welche von ihm auch in der Naturstoffsynthese von Ikarugamycin verwendet wurde (siehe Kap. 1.6.1).^[34] Das Phosphonat **35** unterliegt einer retro-hetero-DIELS-ALDER-Reaktion und addiert Glycinmethylester (**36**) unter leicht sauren Bedingungen zu β -Ketoamid **37**. Nach DIECKMANN-Cyclisierung wurde das Tetramsäurephosphonat **38** in einer HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion mit dem

entsprechenden Aldehyd zu 3-Enoyltetramsäure **39a** und 3-Dienoyltetramsäure **39b** umgesetzt (Schema 12).



Schema 12: 3-Acylierung nach BOECKMAN. Reagenzien und Bedingungen: (i) PPTS, THF, RF, 67%; (ii) NaOMe, MeOH/Benzol, RT, 12 h, 74%; (iii) **39a**) LDA (2 Äq), Cyclohexancarbaldehyd, THF, 12 h, -78°C , 72%; **39b**) LDA (2 Äq), Tiglinaldehyd, THF, 24 h, 40°C , 64%.

Optimiert wurde die Methode unter milderen Bedingungen von SCHLESSINGER *et al.* 1985 und führte somit zu höheren Ausbeuten vor allem auch bei ungesättigten Aldehyden.^[21] Zurückzuführen ist dies auf Tautomerie des Dianions, was durch Schützung am Stickstoff behoben werden konnte. SCHLESSINGER *et al.* erzeugten das *N*-geschützte HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reagenz **40** ausgehend von dem DMB-geschützten Glycinester **41** durch Acylierung mit dem Säurebromid **42** und anschließender DIECKMANN-Cyclisierung des erhaltenen Aduktes **43**. Die darauffolgende Olefinierung verlief in sehr guten Ausbeuten. Als Nachteil sei zu erwähnen, dass die Entfernung der Schutzgruppe teilweise nur zu mäßigen Ausbeuten an Zielverbindungen führte. So erhielten sie im Falle des Aldehydes für **44b** 63% Gesamtausbeute nach Entschützung zu **34b**. Im Falle **34a** erhielten sie eine Gesamtausbeute von 80%. Dies zeigt, dass die Methode eine starke Substratabhängigkeit besitzt.



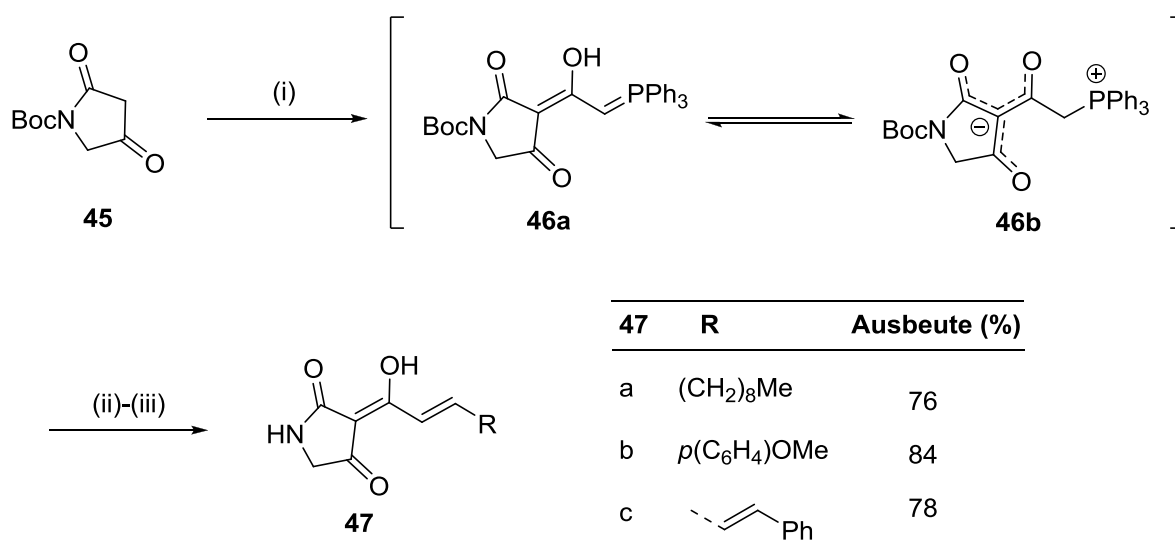
Schema 13: Verbesserte 3-Acylierung nach SCHLESSINGER *et al.* über HORNER-EMMONS-Olefinierung.

Reagenzien und Bedingungen: (i) Et_3N , CH_2Cl_2 , -40°C , 97%; (ii) $(\text{EtO})_2\text{POK}$, THF, 22°C , 12 h, 85%; (iii)

a) $\text{KO}t\text{Bu}$ (2,1 Äq), THF, 0°C ; b) RCHO , 0°C , 12 h, 90-98 %.

1.4.4 3-Acylierung nach SCHOBERT *et al.*

SCHOBERT *et al.* publizierten 2010 eine weitere Methode, um 3-Oligoenoyltetramsäuren darzustellen.^[35] Sie setzten *N-tert*-Boc-geschützte Tetramsäure **45** mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**24**) um und erhielten in nahezu quantitativer Ausbeute die 3-Phosphoranylidenacetyltetramsäure **46** (Schema 14). Diese liegt als Mischung aus Ylid **46a** und aufgrund der Acidität der 3-Acetyltetramsäure als Phosphoniumsalz **46b** vor und unterliegt mit Aldehyden keiner Wittig-Reaktion. Es stellte sich heraus, dass ausschließlich Kalium *tert*-butylat dazu in der Lage war, 3-Phosphoranylidenacetyltetramsäure **46** zu deprotonieren und somit zu aktivieren. Nach Entschützung der Rohprodukte mit Trifluoressigsäure konnten die entsprechenden 3-Oligoenoyltetramsäuren **47** in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Des Weiteren war es möglich, die bei der WITTIG-Olefinierung erzeugte Doppelbindung katalytisch selektiv zu hydrieren, jedoch die formale Doppelbindung an C-3 unberührt zu lassen. Somit eignet sich auch diese Methode zum Aufbau von 3-Acetyltetramsäuren.



Schema 14: 3-Acylierung nach SCHOBERT *et al.* mittels Ph₃PCCO (**24**). Reagenzien und Bedingungen: (i) Ph₃PCCO (**24**), THF, RF, 16 h, > 98%; (ii) a) KO^tBu, THF, RF, 20 min; b) RCHO, THF, RF, 6h; (iii) TFA, CH₂Cl₂, RT, 30 min, 76%-84%.

1.5 Strukturklassen und Wirkungen natürlicher Tetramsäuren [2], [4]

1.5.1 3-Alkanoyltetramsäuren

Die strukturell einfache 3-Alkanoyltetramsäure Tenuazonsäure (**1**) wurde zum ersten Mal von STICKINGS *et al.* aus *Alternaria tenuis* isoliert.^[36] Ihre Magnesium- sowie Calciumchelate fanden STEYN *et al.* in dem Schimmelpilz *Phoma Sorghina*.^[37] Tenuazonsäure ist aufgrund ihres breiten Toxizitätsspektrum unter anderem für die Pflanzenkrankheit „brown leaf spot“ bei *Eupatorium adenophorum* verantwortlich.^[38] Die Absolutkonfiguration ist (5*S*, 6*S*) und wurde von STICKINGS *et al.* nachgewiesen.^[39]

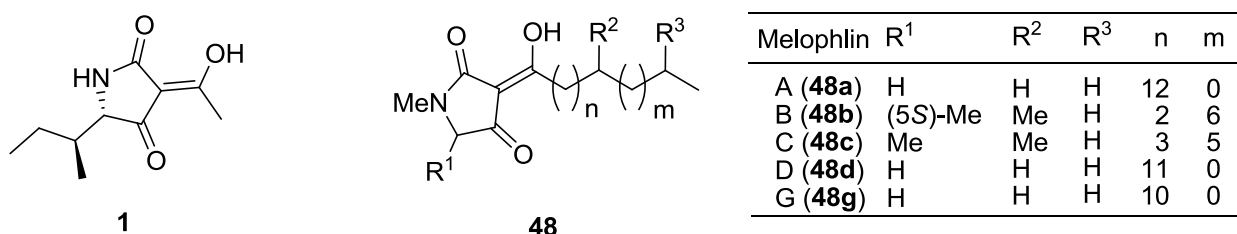


Abbildung 2: Struktur der Tenuazonsäure (**1**) und der Melophline A-D und G (**48**).

Von etwas komplexerer Struktur sind die aus *Melophlus sarasinorum* isolierten Melophline.^{[40], [41]} Von den Melophlinen sind derzeit 19 natürliche Vertreter bekannt. Es handelt sich hierbei um *N*-Methyl-3-acyltetramsäuren, welche sich nur an C-5 des Ringes, an der Kettenlänge des Acylrestes und dem Substitutionsmuster in der Seitenkette unterscheiden. Mittlerweile sind 19 natürlich vorkommende Vertreter dieser Familie bekannt (Melophlin A-S). Melophline zeigen ein breites Bioaktivitätsspektrum von denen besonders die Melophline A-C (**48a-c**) und G (**48g**) hervortreten. Melophlin A (**48a**) und B (**48b**) zeigen Cytotoxizität in HL-60-Zelllinien und Inhibition von NIH/3T3 Fibroblasten. Melophlin C (**48c**) und G (**48g**) wirken antibakteriell gegen *Bacillus subtilis* und *Staphylococcus aureus* und zeigen antiproliferative Wirkung gegen die Salzwassergarnele *Artemia salina*. Melophlin C (**48c**) besitzt zudem eine antimykotische Wirkung auf *Candida albicans*.^{[40], [42]}

Wright *et al.* beschrieben 2003 die Isolierung von Epicoccamid (**49**) aus dem Pilz *Epicoccum purpurascens*.^[43] Epicoccamid setzt sich zusammen aus einer Zuckereinheit (D-Mannose) einer aliphatischen Kette und einer Tetramsäure (Abbildung 3). Die 5*S*, 7*S* Konfiguration von Epicoccamid wurde über Totalsynthese ermittelt.^[44]

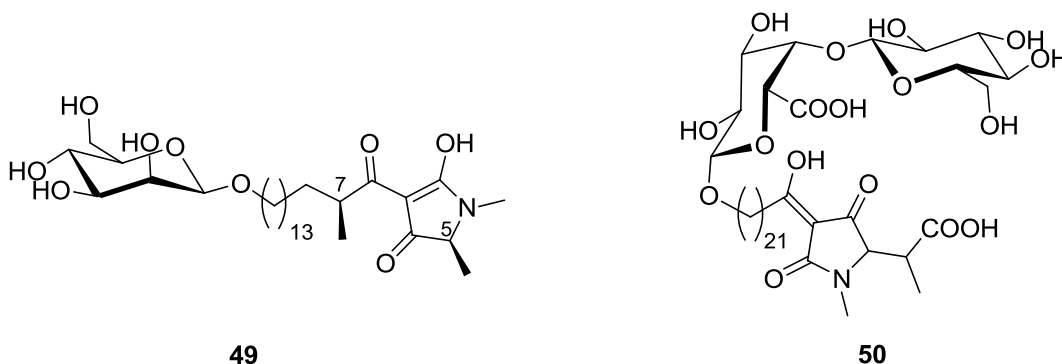


Abbildung 3: Struktur von Epicoccamid (**49**) und Ancorinosid A (**50**).

Ein weiteres Tetramsäureglycosid wurde von Ohta *et al.* bei der Suche nach einem Hemmer für die embryonale Entwicklung der Seesternart *Asterina pectinifera* gefunden. Ein methanolischer Extrakt aus dem marinen Schwamm *Ancorina* sp. hemmte spezifisch die Blastulation. Verantwortlich hierfür war Ancorinosid A (**50**).^[5]

1.5.2 *N*-Acyltetramsäuren

Die *N*-Acyltetramsäure Reutericyclin (**51**) wurde von JUNG *et al.* aus dem im Sauerteig vorkommenden Milchsäurebakterium *Lactobacillus reuteri* isoliert.^[45] Sie liegt im Gegensatz zu

anderen Tetransäuren (vgl. Abbildung 1: Tenuazonsäure) überwiegend als das in Abbildung 4 dargestellte Enol-Tautomer an C-2 vor. Ursache hierfür ist der α,β -ungesättigte Fettsäurerest. Die *N*-Acylierung reicht als Triebkraft dafür alleine nicht aus, denn Magnesidin (**52**) hingegen bevorzugt in seiner unkomplexierten Form das Enol-Tautomer an C-4. ^[46]

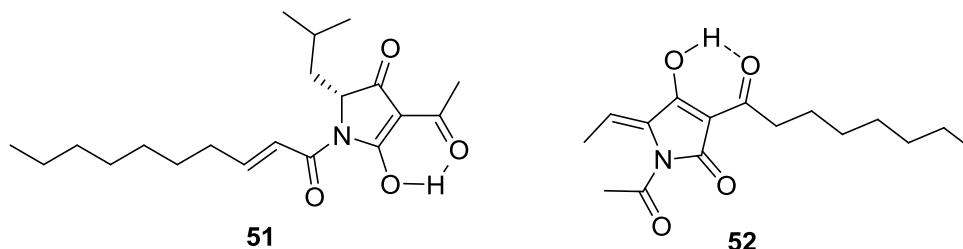


Abbildung 4: Strukturen der *N*-Acyltetransäuren Reutericyclin (**51**) und Magnesidin (**52**).

Reutericyclin (**51**) zeigt eine hohe antibiotische Aktivität gegenüber einem breiten Spektrum an Gram-positiven Bakterien wie z. B. *Staphylococcus aureus*, *Listeria innocua* und *Enterococcus faecium* und *faecalis*.

1.5.3 Polyenoiltetransäuren

α -Lipomycin (**53**) wurde aus *Streptomyces aureofaciens* isoliert und ist ein orange-rotes Tetransäureglycosid (Abbildung 5). Es zeigt antiobiotische Aktivität gegenüber vielen Gram-positiven Bakterien wie *Bacillus* sp., *Arthrobacter* sp., *Clostridium pasteurianum*, *Brevibacterium flavum* und *Staphylococcus aureus*. ^[47]

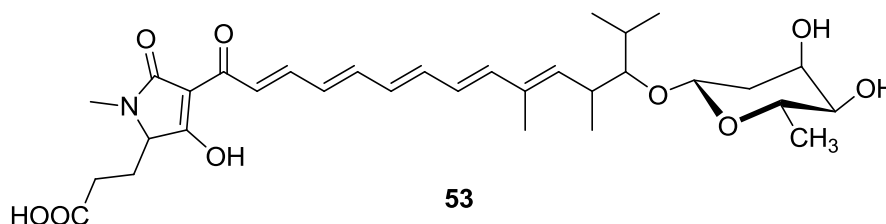


Abbildung 5: Struktur der Polyenoiltetransäure α -Lipomycin (**53**).

Der genaue Wirkmechanismus wurde noch nicht aufgeklärt. Es wird jedoch vermutet, dass α -Lipomycin (**53**) einen Einfluss auf die DNA- bzw. RNA-Synthese sowie auf die bakterielle Mureinschicht hat. ^[48]

1.5.4 3-Decalinoyltetransäuren

1974 wurde Equisetin (**54**) erstmals aus dem Schleimpilz *Fusarium equiseti* isoliert. Equisetin besitzt einen bicyclischen 3-Acylrest und zählt somit zu den 3-Decalinoyltetransäuren. Equisetin (**54**) besitzt HIV-inhibierende, antibiotische und cytotoxische Aktivität. Außerdem bindet es an die DNA von Säugetieren. [49], [50], [51] Trichosetin (**55**) ist das *N*-Desmethylanalogon von Equisetin und zeigt Aktivität gegen die Gram-positiven Bakterienstämme *Staphylococcus aureus* und *Bacillus subtilis*. [52]

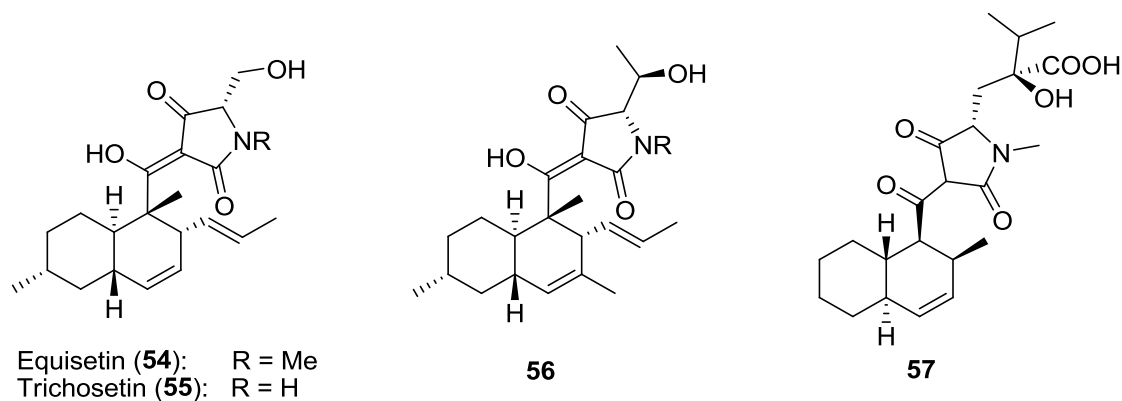


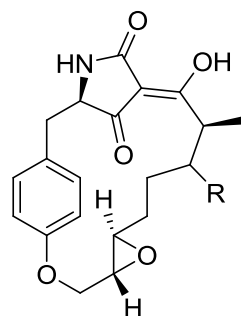
Abbildung 8: Struktur von Equisetin (**54**), Trichosetin (**55**), (-)-Hymenosetin (**56**) und JBIR-22 (**57**).

Strukturell sehr ähnlich ist das erst kürzlich von STADLER *et al.* in *Hymenoscyphus pseudoalbidus* entdeckte Hymenosetin (**56**). Es zeigt antifungale sowie antibakterielle Wirkung gegen Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* Stamm (MRSA). [53] Die Struktur wurde von OPATZ *et al.* durch Totalsynthese vollständig aufgeklärt (siehe Kap. 1.7.2). JBIR-22 (**57**) wurde aus *Verticillium* sp. extrahiert und zeigt inhibitorische Eigenschaften gegenüber PAC-3 und Cytotoxizität gegenüber humanen Gebärmutterhalskrebszelllinien. [54] Die Absolutkonfiguration wurde ebenfalls durch Totalsynthese aufgeklärt (siehe Kap. 1.7.3).

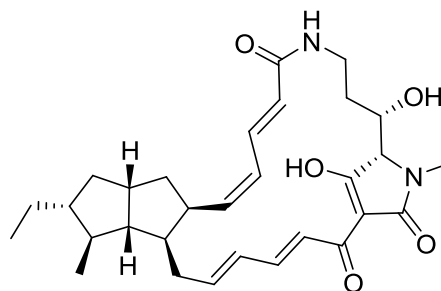
1.5.5 Makrocyclische Tetransäuren

Die Macrocidine A und B (**58a, b**) wurden von GRAUPNER *et al.* aus dem Pilz *Phoma macrostoma* isoliert. Macrocidine sind nachweislich für die Chlorose von befallenen Ackerkratzdisteln *Cirsium arvense* verantwortlich. Außerdem führen sie zu Nekrose in vielen anderen Pflanzenarten. [55] Macrocidine nehmen eine Sonderstellung unter den makrocyclischen Tetransäuren ein. Alle weiteren

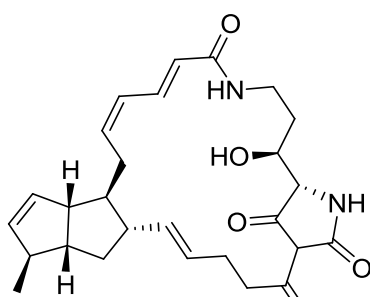
bis jetzt bekannten Vertreter sind gleichzeitig Makrolactame wohingegen Macrocidine als makrocyclische Ether vorliegen.



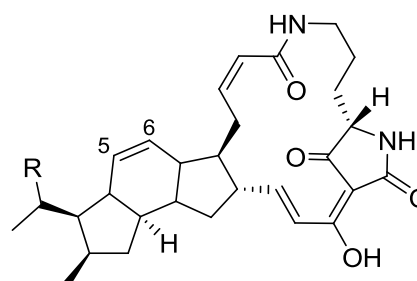
Macrocidin A (**58a**): R = H
Macrocidin B (**58b**): R = OH



59



60



Ikarugamycin (**61**): R = H
Capsimycin (**62**): R = OMe, 5,6- β -epoxy

Abbildung 9: Struktur makrocyclischer Tetramsäuren.

Aburatubolactam A (**59**) ist eine Makrolactamtetramsäure und wurde aus dem Kulturmedium von *Streptomyces* sp. SCRC-A20 isoliert. Es ist ein Inhibitor der THP-induzierten Superoxidanion-Bildung. ^[56] Zu den Makrolactamtetramsäuren zählt auch das Cylindramid (**60**). Cylindramid (**60**) wurde aus einem methanolischen Extrakt des marinen Schwammes *Halichondria cylindrata* isoliert und wirkt cytotoxisch gegen B16 Melanom-Zellen. ^[57] CRAMER *et al.* zeigten, dass für die Bioaktivität die Pentaleneinheit notwendig ist. Des Weiteren fanden sie heraus, dass Cylindramid (**60**) seine cytotoxische Aktivität vermutlich durch Calciumkomplexierung entfaltet. ^[58] Ikarugamycin (**61**) ist ein Sekundärmetabolit des Pilzes *Streptomyces phaeochromogenes* var. *ikaruganensis*. Es zeigt antibiotische und antiprotozoische Aktivität. ^[59] Das Methoxy-Epoxy-Analogon von Ikarugamycin (**61**), das Capsimycin (**62**), hingegen zeigt fungizide Wirkung. ^[60]

1.6 Literaturbekannte Laborsynthesen makrocyclischer Tetramsäuren

1.6.1 Synthese von Ikarugamycin (**61**) nach BOECKMAN *et al.*

1989 beschrieben BOECKMAN *et al.* die erste Totalsynthese von Ikarugamycin (**61**).^[61] Er verwendete zum einen den monogeschützten Dialdehyd **63** und den Alloc- und DMB-geschützten Ornithinester **64**, sowie die beiden Phosphonate **65** und **66**.

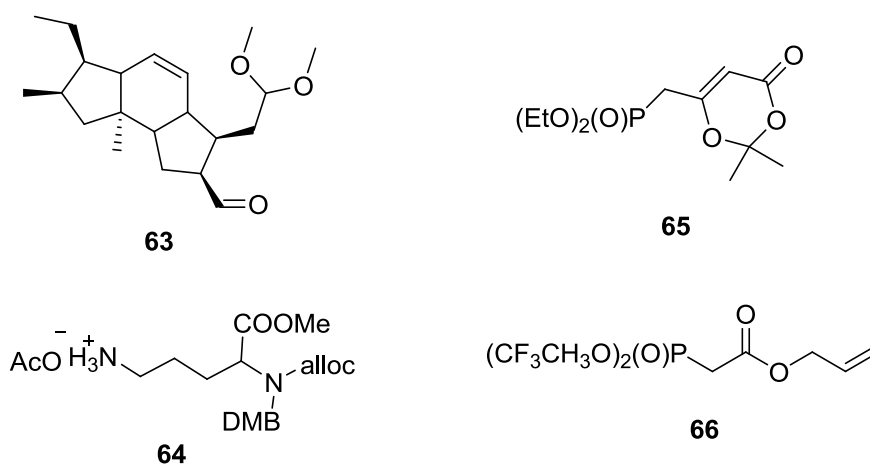
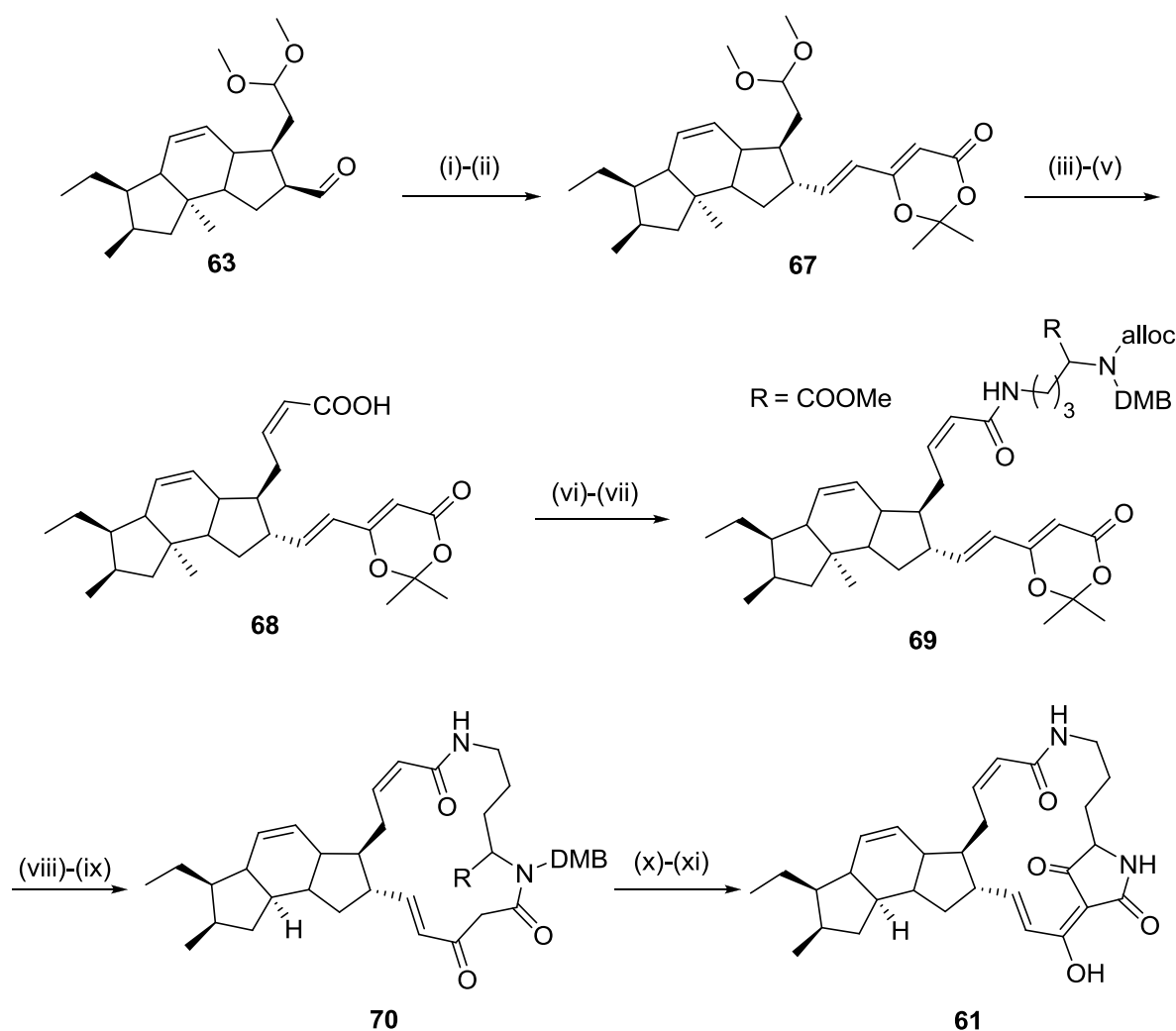


Abbildung 10: Bausteine für die Synthese von Ikarugamycin (**61**) nach BOECKMAN.

Der monogeschützte *cis*-Dialdehyd **34** wird im ersten Schritt mit einer katalytischen Menge an DBU zum *trans*-Dialdehyd epimerisiert. Anschließend wird über eine HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Olefinierung das Deca-hydro-*as*-indacen-Gerüst mit dem Phosphonat **65** um eine C-4 Kette zu Verbindung **67** verlängert. Nach Entschützung des Aldehyds wird dieser nach STILL-GENNARI mit *bis*-Trifluoroethyl-phosphono-allyl-acetat (**66**) zum *cis*-Allylester umgesetzt, welcher nach Deallylierung die *cis*-Carbonsäure **68** ergibt. Nach Aktivierung mit Mesitylensulfonylchlorid wird diese mit Ornithinester **64** zum Amid **69** umgesetzt. Nach Entfernung der Alloc-Schutzgruppe wird Amid **69** in einer thermischen RETRO-DIELS-ALDER-Reaktion intermediär in ein Keten überführt, welches mit der α -Aminofunktion des Esters zum Makrolactam **70** reagiert. Nach LACEY-DIECKMANN-Cyclisierung und Entschützung wird Ikarugamycin (**61**) erhalten.



Schema 15: Synthese von Ikarugamycin (**61**) nach BOECKMAN. Reagenzien und Bedingungen: (i) DBU (katalytisch), CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 72-120 h; (ii) **65**, KHMDS, THF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 25\text{ }^\circ\text{C}$, 4 h, 40 % über 2 Stufen; (iii) Amberlyst-15, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1), $25\text{ }^\circ\text{C}$, 12 h; (vi) **66**, K_2CO_3 , 18-c-6, Toluol, $-20\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$, 4 h; (v) NH_4OAc , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (katalytisch), 1,4-Dioxan, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 24 h, 78% über drei Stufen (vi) Mesitylen-2-sulfonylchlorid, Et_3N , THF, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 10 min; (vii) **64**, DMAP, THF, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 4 h, 60-80 % über zwei Stufen; (viii) AcOH , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (katalytisch), THF, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 12 h; (ix) Toluol, $105\text{ }^\circ\text{C}$, 8-10 h, 77 % über 2 Stufen (x) KOtBu , $t\text{BuOH}$, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 15 min; (xi) TFA, $72\text{ }^\circ\text{C}$, 5 min, 55 % über 2 Stufen.

Kurze Zeit später beschrieben PAQUETTE *et al.* ihren Zugang zu Ikarugamycin (**61**).^[62] Der größte Unterschied zwischen den beiden Strategien ist, dass PAQUETTE *et al.* die *cis*-Enamid-Geometrie durch katalytische Hydrierung mit LINDLAR-Katalysator festlegten und nicht wie BOECKMAN *et al.* über STILL-GENNARI-Variante der HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Olefinierung.

1.6.2 Synthese von Cylindramid (60) nach LASCHAT *et al.*

Die erste Totalsynthese für Cylindramid (**60**) wurde 2005 von LASCHAT *et al.* publiziert.^[63] Sie verwendeten neben Pentalenbaustein **71**, Tetrazolylsulfon **72** und β -Hydroxyornithinderivat **73**. Das Ornithinderivat **73** ist an der ω -Aminogruppe acyliert und liegt darstellungsbedingt noch als Azid vor, was den Vorteil hat, dass die α -Aminogruppe nicht geschützt werden muss.

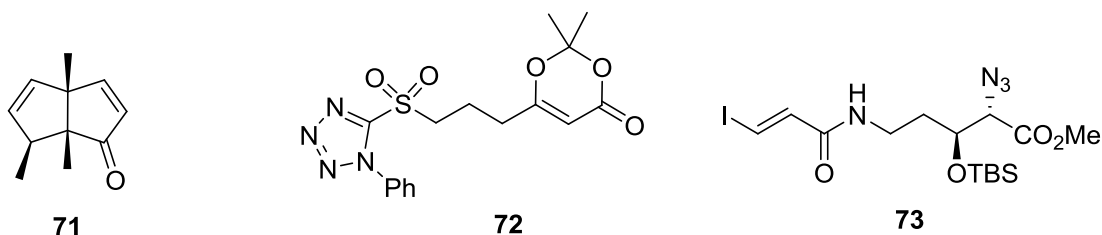
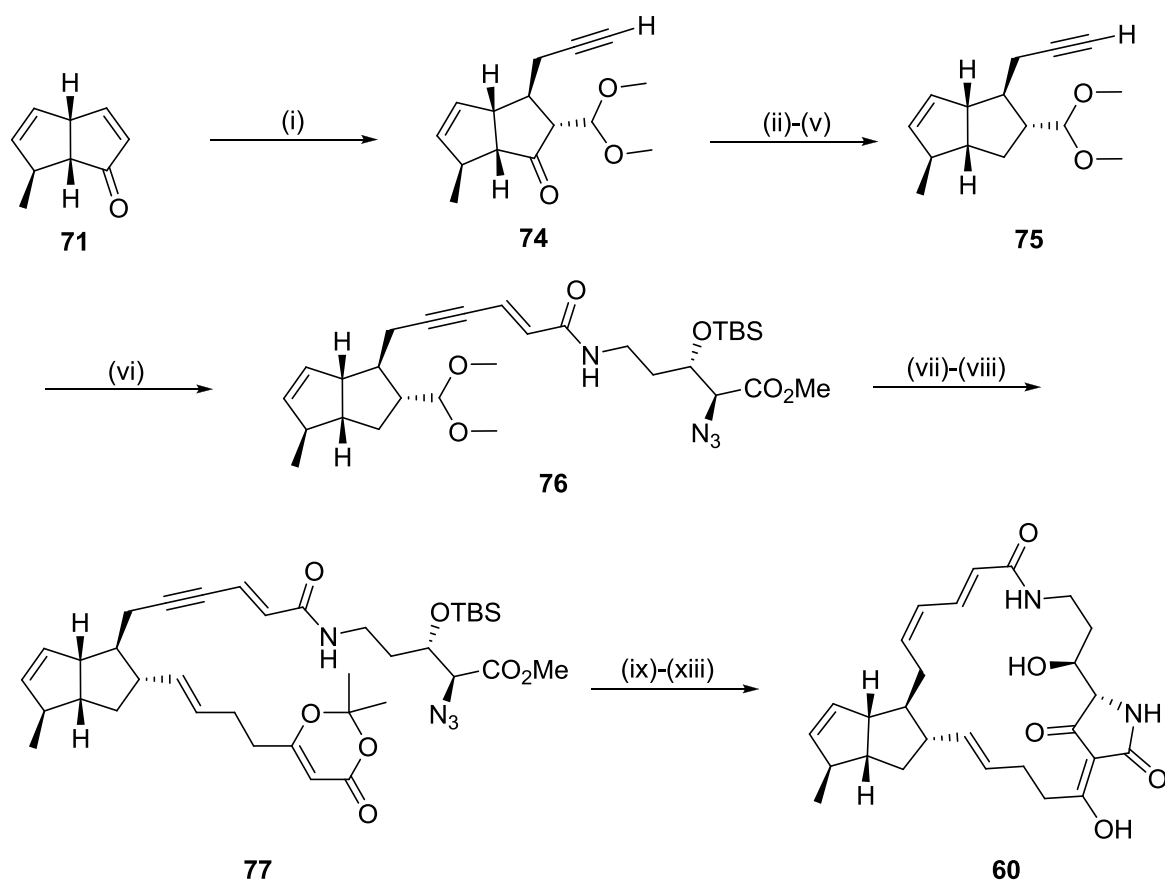


Abbildung 11: Ausgangsverbindungen der Synthese von Cylindramid (**60**) nach LASCHAT *et al.*

Im ersten Schritt dieser Synthese wird eine Tandem-1,4-Addition mit anschließendem Enolatabfang durch Trimethylorthoformiat durchgeführt. Der so erhaltene als Acetal geschützte β -Ketoaldehyd **74** führt nach Reduktion der β -Ketogruppe zum Alkohol und anschließender BARTON-MCCOMBIE Desoxygenierung zum Pentalen **75**. Eine SONOGASHIRA-Kupplung mit Hydroxyornithinderivat **73** liefert nachfolgend das Kupplungsprodukt **76**. Nach Entschützung des Aldehyds wird dieser in einer JULIA-KOCIENSKI-Olefinierung zum 1,3-Dioxen-4-on **77** olefiniert. Nach Reduktion des Azides zum Amin wird in einer thermischen RETRO-DIELS-ALDER-Reaktion zum Makrolactam cyclisiert. Die (2*E*, 4*Z*)-Dienamid-Einheit wird durch Reduktion mit LINDLAR-Katalysator aufgebaut. Nach TBS-Entschützung wird Cylindramid (**60**) über eine LACEY-DIECKMANN-Kondensation erhalten.



Schema 16: Cylindramid (**60**) Synthese nach LASCHAT. Reagenzien und Bedingungen: (i) TMS-C \equiv CCH $_3$, *t*BuLi, TMEDA, THF, $-40\text{ }^\circ\text{C}$, 1h, CuI, TMSCl, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, **71**, 2 h, BF $_3$ x OEt $_2$, HC(OMe) $_3$, CH $_2$ Cl $_2$, $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 53 %; (ii) NaBH $_4$, MeOH, $0\text{ }^\circ\text{C}$; (iii) (Im) $_2$ CS, DMAP, DCE, RF, 16 h; (iv) Bu $_3$ SnH, AIBN, Toluol, $110\text{ }^\circ\text{C}$, 45 min; (v) a) AgNO $_3$, EtOH, H $_2$ O, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h; b) KCN, 30 min, 48% über 4 Stufen; (vi) **73**, Pd(PPh $_3$) $_4$, CuI, Et $_3$ N, THF, 91%; (vii) PPTS, Aceton, H $_2$ O, RF; (viii) **72**, NaHMDS, DME, $-55\text{ }^\circ\text{C}$ → RT, 52%; (ix) PPh $_3$, THF, H $_2$ O, RT, 24 h; (x) Toluol, 2.5×10^{-4} M, RF, 10 h; (xi) H $_2$, Pd/BaSO $_4$, Quinolin, EtOH; (xii) HF/MeCN, RT, 3 h; (xiii) NaOMe/MeOH, 22% über 5 Stufen.

1.6.3 Synthese von Cylindramid (60) nach PHILIPPS *et al.*

Die zweite Totalsynthese für Cylindramid veröffentlichten PHILIPPS *et al.* 2006.^[64] Neben dem Ornithinester **78** verwendeten sie Bicyclus **79** sowie das 1,3-Dioxen-4-on **80**

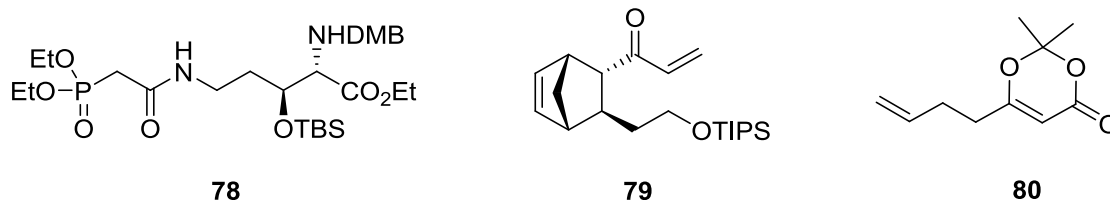
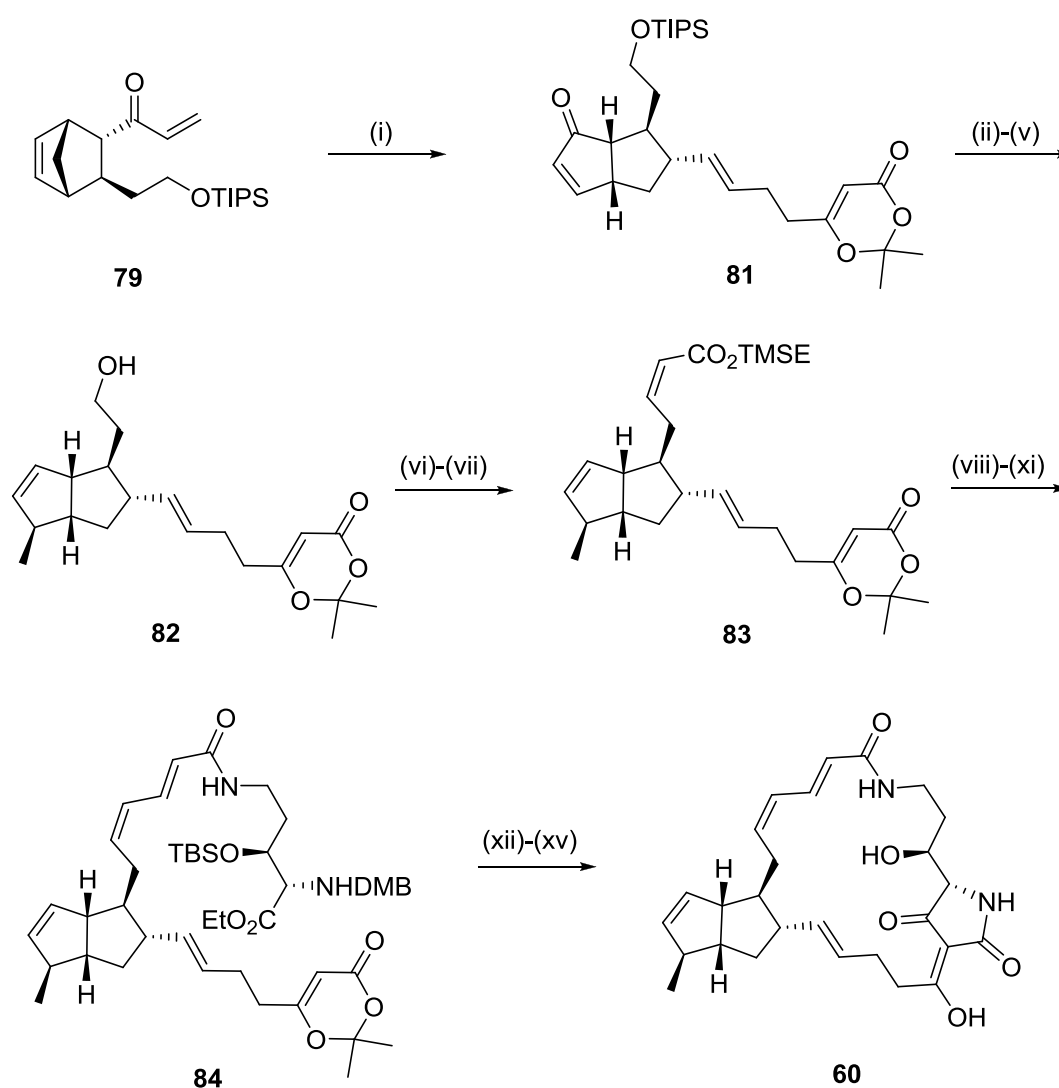


Abbildung 12: Bausteine für die Synthese von Cylindramid (**60**) nach PHILLIPS *et al.*

Bicyclus **79** wird mit 1,3-Dioxen-4-on **80** und GRUBBS Katalysator in einer Tandem-Ringöffnungs-/Ringschluss-/Kreuzmetathese Sequenz zu Pentalen **81** umgesetzt. Nach 1,4 Methyladdition wird das Keton reduziert und mit MARTIN'S Sulfuran dehydratisiert. Nach Entfernung der Silylschutzgruppe zum Alkohol **82** wird dieser mit DESS-MARTIN-Periodinan zum Aldehyd oxidiert und nach STILL-GENNARI zum *cis*-TMSE-Ester **83** olefiniert. Nach Abspaltung der TMSE-Gruppe wird die Säure zum Aldehyd funktionalisiert und nach HORNER-WADSWORTH-EMMONS zu Amid **84** olefiniert. Auch hier erfolgt der Ringschluss zum Makrolactam über eine thermische retro-hetero-DIELS-ALDER-Reaktion. Nach abschließender LACEY-DIECKMANN Cyclisierung wurde Cylindramid (**60**) erhalten.



Schema 17: Cylindramid (**60**) Synthese nach PHILLIPS. Reagenzien und Bedingungen: (i) GRUBBS Katalysator (4 Mol%), **80**, CH₂Cl₂, 40 °C, 59%; (ii) i. Me₂CuLi, Et₂O, -78 °C; (iii) NaBH₄, MeOH, 0 °C; (iv) Ph₂S(OC(CF₃)₂Ph)₂, CH₂Cl₂, 0 °C; (v) HF/Pyridin, THF, 48% über 4 Stufen; (vi) TBAP, NMO, CH₂Cl₂, 4 Å Molekularsieb; (vii) Bis(2,2,2-trifluoroethoxy)phosphorylessigsäure-(2-trimethyl-silyl)ethylester, KHMDS, 18-c-6, THF, -78 °C, 51% über 2 Stufen; (viii) TBAF, THF; (ix) IBCF, NMM, THF, 0 °C, NaBH₄, MeOH, H₂O; (x) Dess-Martin Periodinan, CH₂Cl₂; (xi) **78**, NaHMDS, THF, -78 °C → RT, 45% über 4 Stufen; (xii) Toluol, 105 °C; (xiii) HF, MeCN; (xiv) NaOMe, MeOH; (xv) TFA, 67 °C, 36% über 4 Stufen.

1.6.4 Synthese von Aburatubolactam A (**59**) nach PHILIPPS *et al.*

Kurz darauf publizierte der AK PHILIPPS die Synthese von Aburatubolactam A (**59**).^[65] Hier wird zum ersten Mal der Makrocyclus über die Makrolactamisierung im nördlichen Bereich geschlossen und nicht über die thermische RETRO-HETERO-DIELS-ALDER-Reaktion. Als Ausgangsverbindungen starteten sie mit Pentalen **85**, 1,3-Dioxen-4-on phosphonat **86**, den von Maleinsäure abgeleiteten diacylierten Diol **87** und dem geschützten Hydroxyornithinester **88**.

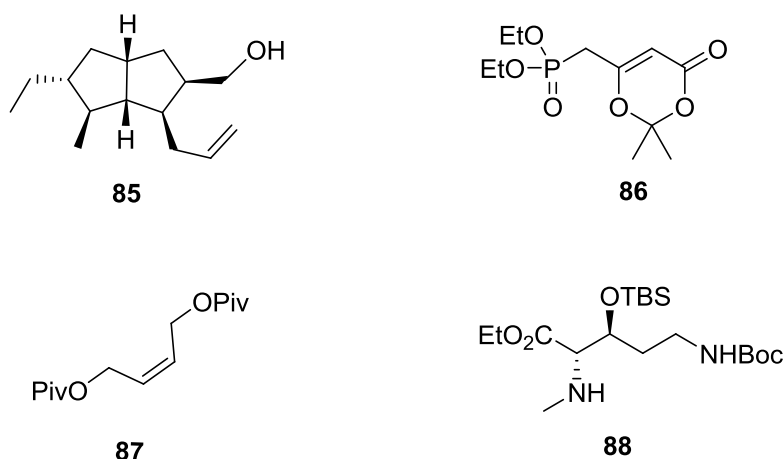
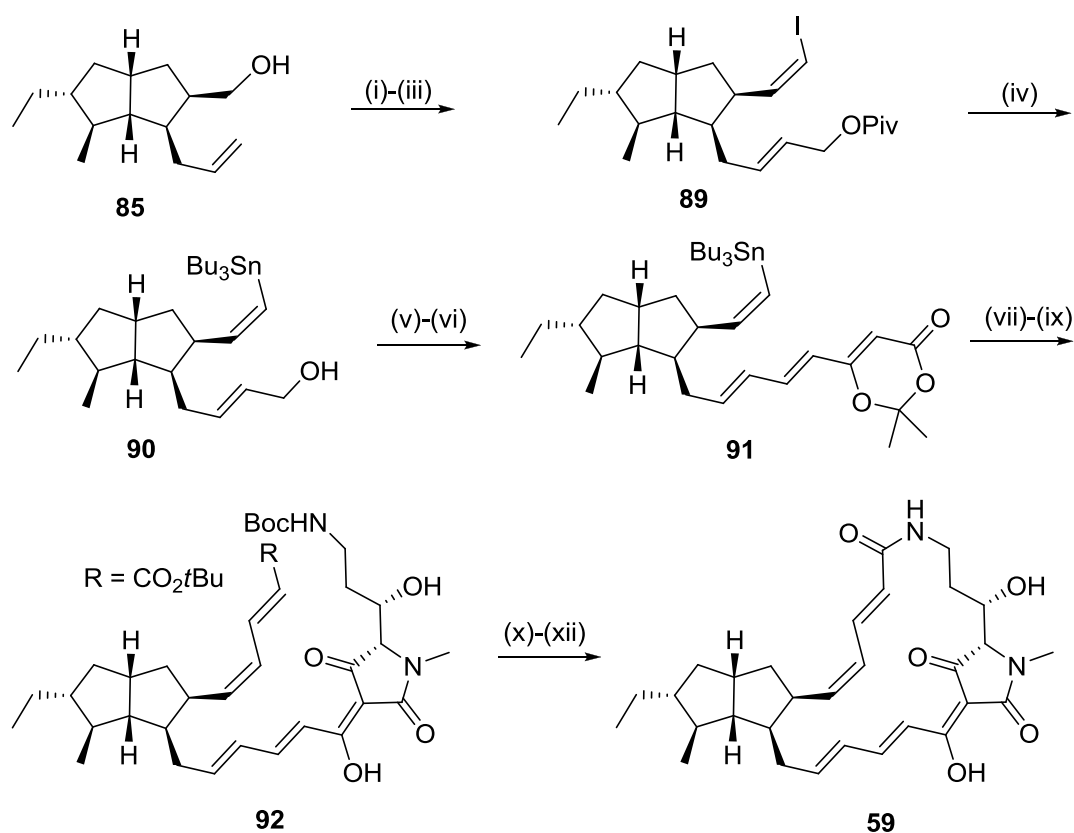


Abbildung 13: Bausteine für die Synthese von Aburatubolactam A (**59**) nach PHILLIPS.

Das Pentalen **85** unterliegt im ersten Schritt einer Kreuzmetathese mit dem pivaloylierten Maleinalkohol **87**. Nach Oxidation des Alkohols mit DESS-MARTIN Periodinan wird der erhaltene Aldehyd nach WITTIG zum Vinylid **89** olefiniert. Durch anschließende Lithiierung und Ummetallierung mit Tributylstannylchlorid wird das Stannan **90** erhalten. Nach Oxidation zum Aldehyd wird dieser nach HORNER-WADSWORTH-EMMONS mit Phosphonat **86** zum 1,3-Dioxen-4-on **91** olefiniert. Durch thermische retro-hetero-DIELS-ALDER-Reaktion wird Ornithinester **88** an das 1,3-Dioxen-4-on **91** addiert und das gewonnene Produkt durch STILLE-Kupplung in den *tert*-Butylester **92** überführt. Anschließende LACEY-DIECKMANN-Cyclisierung liefert die entsprechende 3-Acyltetramsäure, welche nach saurer Entschützung und darauffolgender Aktivierung der Carbonsäure zu Aburatubolactam A (**59**) cyclisiert.



Schema 18: Synthese von Aburatubolactam (**59**) nach PHILIPPS. Reagenzien und Bedingungen:

(i) **13**, GRUBBS^{2nd} Katalysator (10 Mol%), CH₂Cl₂; (ii) DESS-MARTIN Periodinan, CH₂Cl₂; (iii) (Ph₃P⁺CH₂I)I⁻, NaHMDS, THF, 77% über 3 Stufen; (iv) *t*BuLi, Bu₃SnCl, THF, 85%; (v) DESS-MARTIN Periodinan, CH₂Cl₂; (vi) **14**, KHMDS, THF, 60% über 2 Stufen; (vii) **15**, Toluol, 110 °C; (viii) *tert*-Butyl- β -iodoacrylat, Pd₂(dba)₃, Ph₃As, NMP, (ix) NaOMe, MeOH, 50% über 3 Stufen; (x) TFA, CH₂Cl₂; (xi) DEPC, Et₃N, DMF, 0 °C; (xii) HF, MeCN, 46% über 3 Stufen.

1.7 Literaturbekannte Laborsynthesen für Decalinoyl-tetramsäuren

1.7.1 Synthese von Equisetin nach LEY *et al.*

Die erste Synthese einer Decalinoyltetramsäure wurde im Jahr 2000 und 2005 mit der Totalsynthese von Equisetin (**10**) von LEY *et al.* beschrieben. ^{[18], [19]} Als essentielle Bausteine für das Decalin von Equisetin verwendeten sie (*R*)-Citronellol, TBS-geschützten *N*-Methylserinmethylester **93** sowie die Phosphonate **94** und **95** (Abbildung 14).

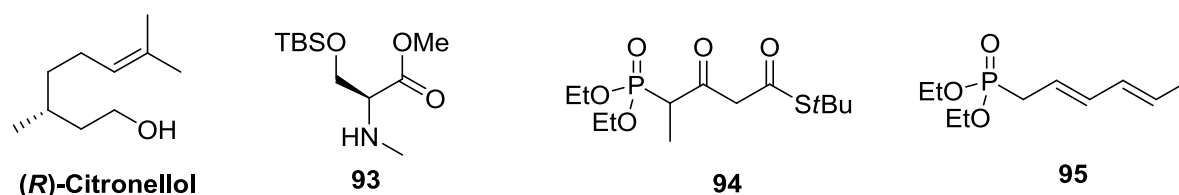
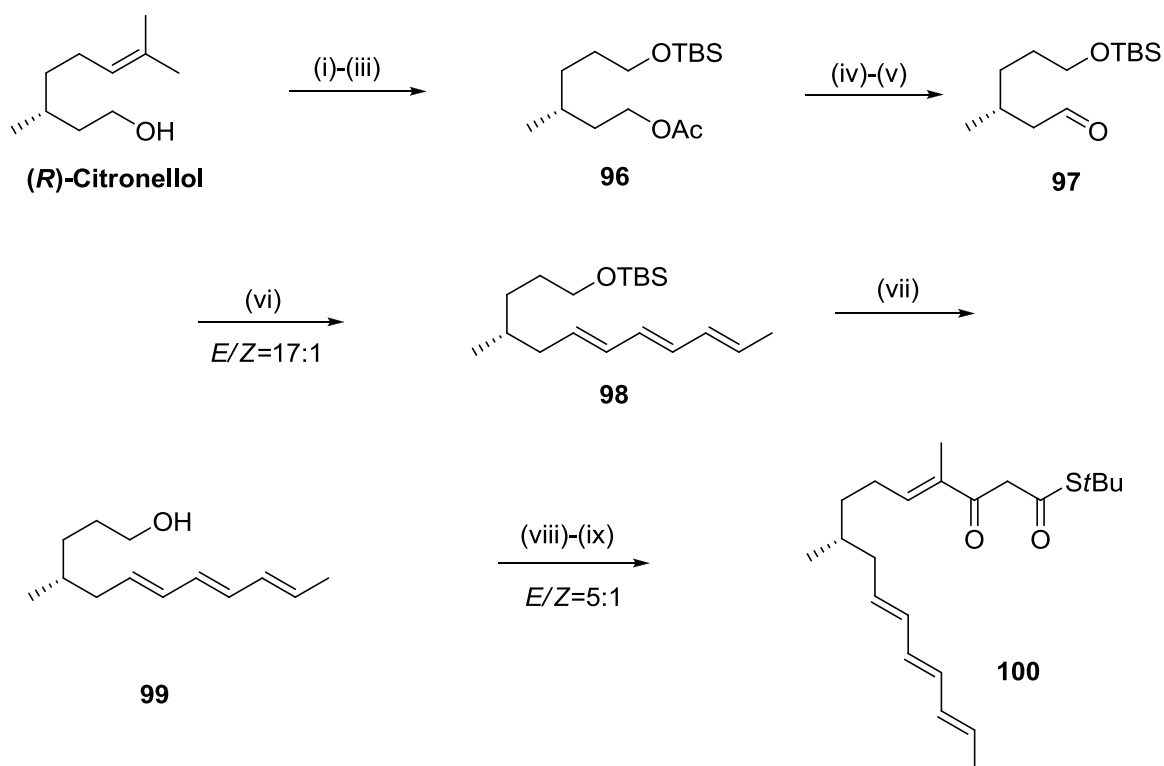


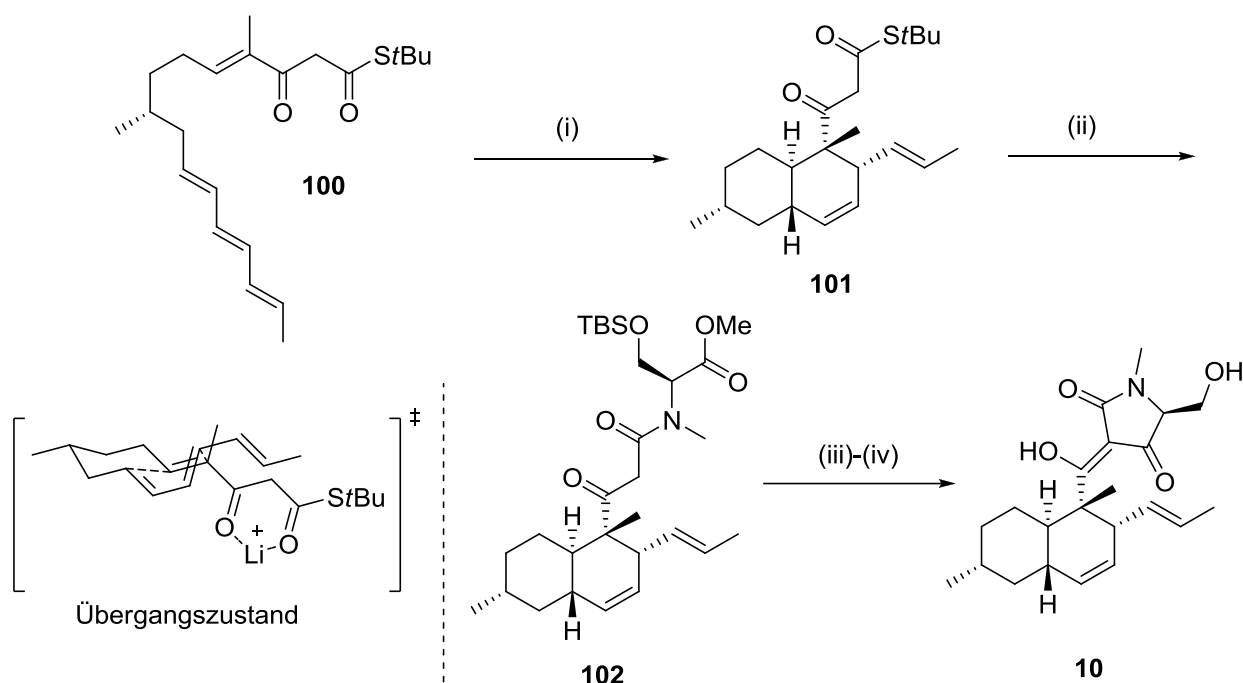
Abbildung 14: Bausteine für die Synthese von Equisetin nach LEY.

Hierbei wird (*R*)-Citronellol nach Schützung des Alkohols mit Ozon umgesetzt. Nach reduktiver Aufarbeitung mit Natriumborhydrid wird der erzeugte Alkohol TBS-geschützt und liefert das orthogonal geschützte Diol **96**. Das Acetat wird einer Methanolyse unterworfen und der erhaltene Alkohol nach SWERN zum Aldehyd **97** oxidiert, welcher mit Phosphonat **95** zu all-*trans* Trien **98** (*E/Z*=17:1) reagiert. Die Abspaltung der TBS-Gruppe zum Alkohol **99** und die Reaktion mit Phosphonat **95** nach Oxidation des Alkohols zum Aldehyd führt zu DIELS-ALDER-Vorstufe **100** in einem *E/Z* Verhältnis von 5:1.



Schema 19: Synthese von Equisetin (**10**) nach LEY. Reagenzien und Bedingungen: (i) Ac_2O , Pyridin, CH_2Cl_2 ; (ii) O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , dann MeOH, NaBH_4 , 0°C ; (iii) TBSCl, Imidazol, THF, RT, 79% über 3 Stufen; (iv) K_2CO_3 (kat.), MeOH, RT; (v) DMSO, $(\text{COCl})_2$, Et_3N , CH_2Cl_2 , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 83% über 2 Stufen; (vi) **95**, $n\text{-BuLi}$, THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 60%; (vii) TBAF, THF, RT, 100%; (viii) DMSO, $(\text{COCl})_2$, Et_3N , CH_2Cl_2 , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; (ix) **94**, $n\text{-BuLi}$, THF, HMPA, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$.

Verbindung **100** wird durch Lewissäurekatalyse zum Decalin **101** cyclisiert. Der postulierte Übergangszustand ist in Schema 20 dargestellt. Nach Amidierung zu **102** wird nach DIECKMANN cyclisiert und nach Enschtzung Equisetin (**10**) erhalten.



Schema 20: Synthese von Equisetin (**10**) nach LEY. Reagenzien und Bedingungen: (i) LiClO_4 , Et_2O , RT, 17 h, 70%; (ii) (*S*)-*N*-Methyl-*O*-*tert*-butyldimethylsilylserinmethylester **93**, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$, THF, Et_3N , 0 °C, 80%; (iii) HF, CH_3CN , rt; (iv) NaH, CH_2Cl_2 , 82% über 2 Stufen.

1.7.2 Synthese von Hymenoseitin nach OPATZ *et al.*

2015 publizierten OPATZ *et al.* die erste Totalsynthese von Hymenoseitin (**56**).^[66] OPATZ *et al.* gingen von (*R*)-Citronellal, dem geschützten Threoninmethylester **103**, sowie von dem Phosphoniumbromid **104** aus

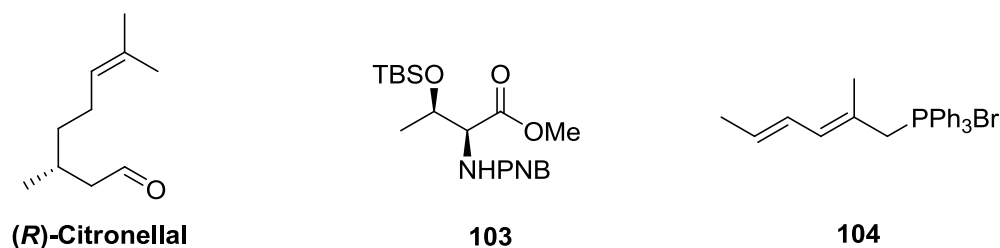
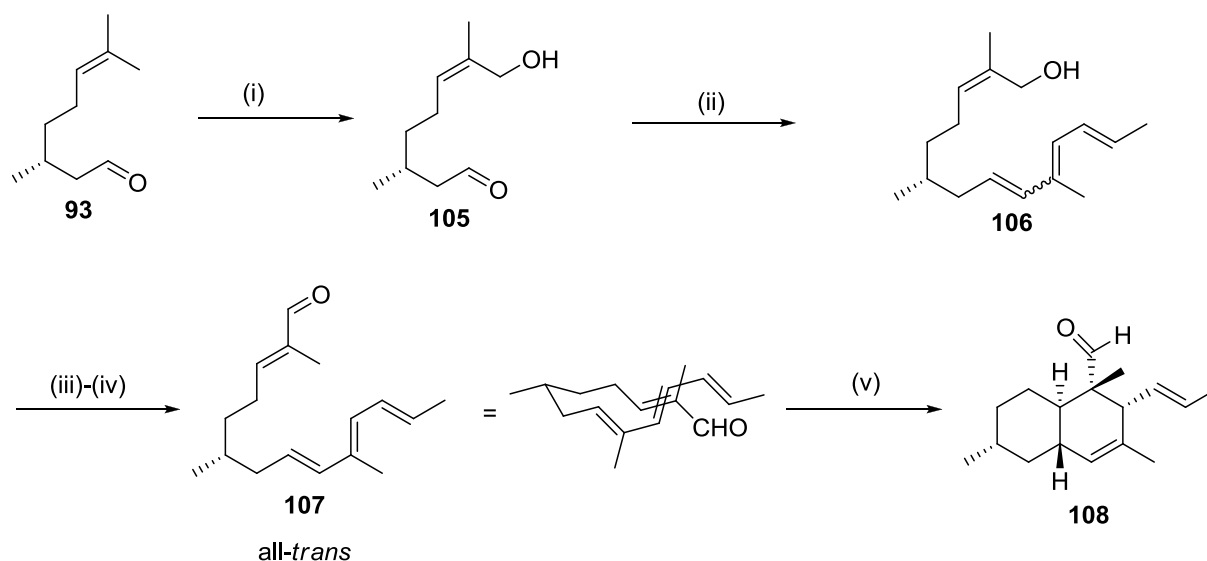


Abbildung 15: Bausteine für die Synthese von Equisetin nach OPATZ.

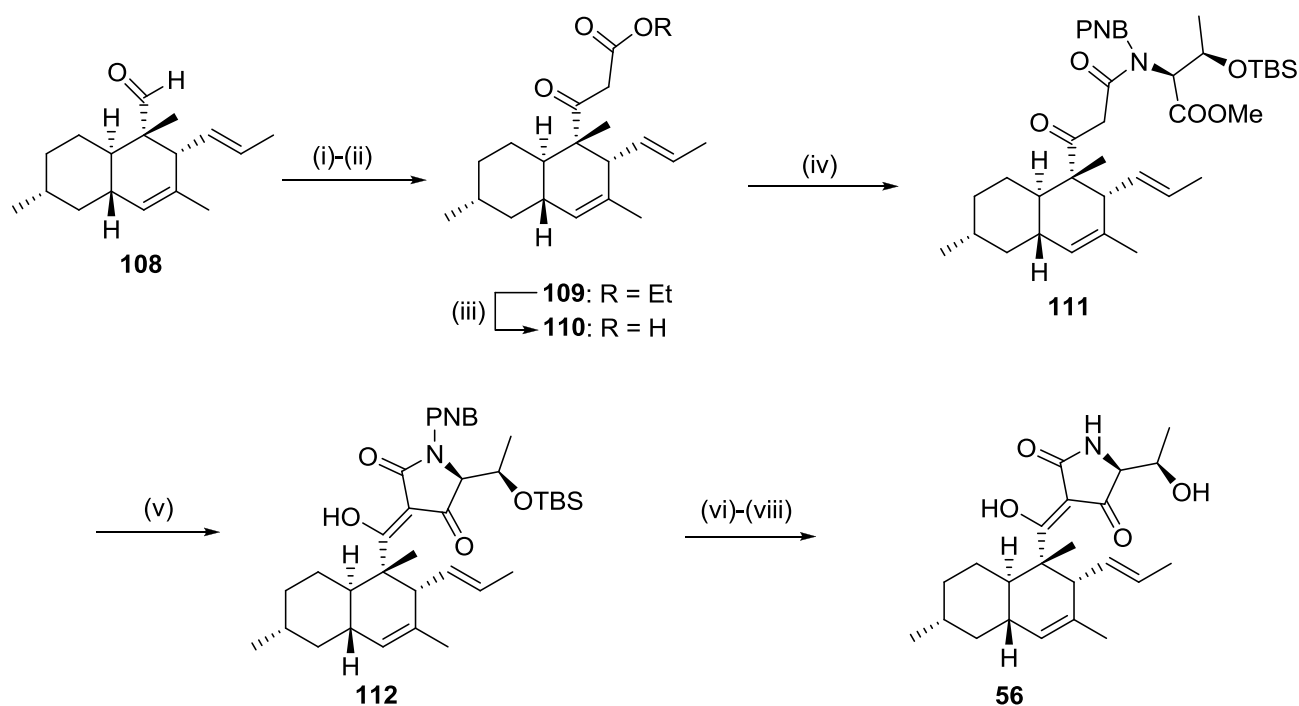
Hierbei wurde (*R*)-Citronellal allylisch unter Selendioxid-Katalyse zu Allylalkohol **105** oxidiert und über WITTIG-Reaktion mit dem Ylid aus Phosphoniumbromid **104** zu einem *E/Z* Gemisch an Trien **106** umgesetzt. Nach SWERN-Oxidation des Alkohols zum Aldehyd wird photochemisch zum all-

trans Tetraen **107** isomerisiert. Die DIELS-ALDER-Vorstufe wird anschließend mittels Bortrifluorid zu Decalin **108** cyclisiert.



Schema 21: Synthese von Hymenasetin (**56**) nach OPATZ. Reagenzien und Bedingungen: (i) SeO_2 , $t\text{BuOOH}$, Salicylsäure, CH_2Cl_2 , 36 h, RT, 52%; (ii) **104**, 2 Äq. *sec*-BuLi, THF, -78°C , 69%; (iii) Oxalylchlorid, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C ; (iv) I_2 , 500 W Lampe, CH_2Cl_2 , RT, 100%; (v) $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , -78°C , 67% über 2 Stufen.

Der Decalincarbaldehyd **108** wird in einer REFORMATSKY-Reaktion mit anschließender Oxidation des Alkohols zu β -Ketoester **109** umgesetzt, welcher mit Natriumhydroxid zur β -Ketocarbonsäure **110** verseift wird. Anschließende Amidierung mit dem geschützten Threoninester **103** führt zu Verbindung **111** welche nach LACEY-DIECKMANN zu **112** cyclisiert wird. Hier ist es notwendig, dass das Amin tertiärer Natur ist, da die LACEY-DIECKMANN Reaktion sonst nicht durchführbar ist. Versuche ohne PMB-Schutzgruppe schlugen fehl. Nach Reduktion der PNB-Nitro-Gruppe zum entsprechenden Anillin kann diese oxidativ mit DDQ abgespalten werden und führt nach Abspaltung der TBS-Schutzgruppe zu Hymenasetin (**56**).



Schema 22: Synthese von Hymenosetin (**56**) nach OPATZ. Reagenzien und Bedingungen: (i) Ethyl-2-bromoacetat, aktivierter Zn-Staub, Benzol, 80 °C; (ii) IBX, DMSO, 80 °C, 10 min, 74% über 2 Stufen; (iii) NaOH, EtOH/H₂O, 98%; (iv) **103**, DCC, CH₂Cl₂, 88%; (v) NaOMe, MeOH, RT, 68%; (vi) Na₂S₂O₄, NaHCO₃, EtOH/H₂O, RT, 30 min; (vii) DDQ, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 1 h, 53% über 2 Stufen; (viii) 48% HF, MeCN, RT, 70%.

1.7.3 Synthese von JBIR-22 nach WESTWOOD *et al.*

Ebenfalls 2015 publizierten WESTWOOD *et al.* die erste Totalsynthese von JBIR-22 (**57**). Hierbei wurde ebenfalls der Aldehyd cyclisiert und nicht die β -Ketospezies wie bei Equisetin.^[67] Sie verwendeten für ihre Strategie zu JBIR-22 neben dem monogeschützten Dialdehyd **113**, Diethyl-2-butenylphosphonat (**114**), (1,3-Dioxolan-2-ylmethyl)triphenylphosphoniumbromid (**115**) und das γ -Hydroxy-Glutaminsäurederivat **116**.

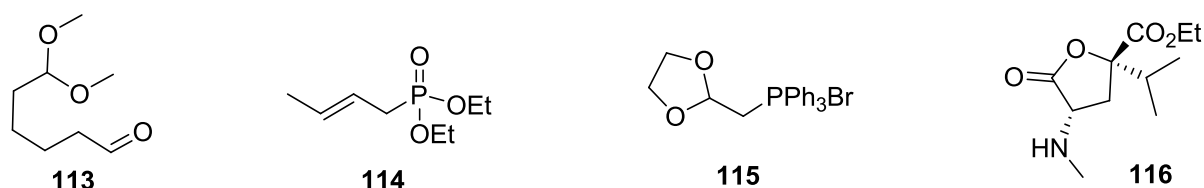
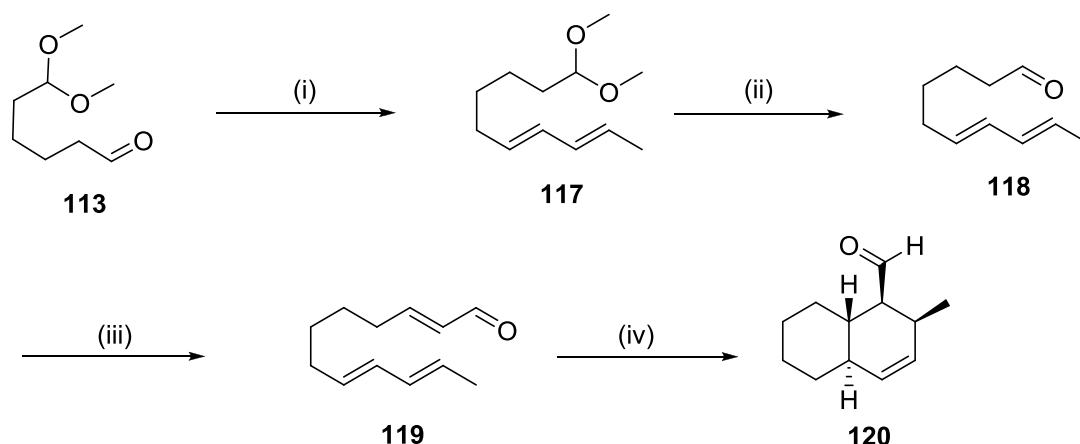


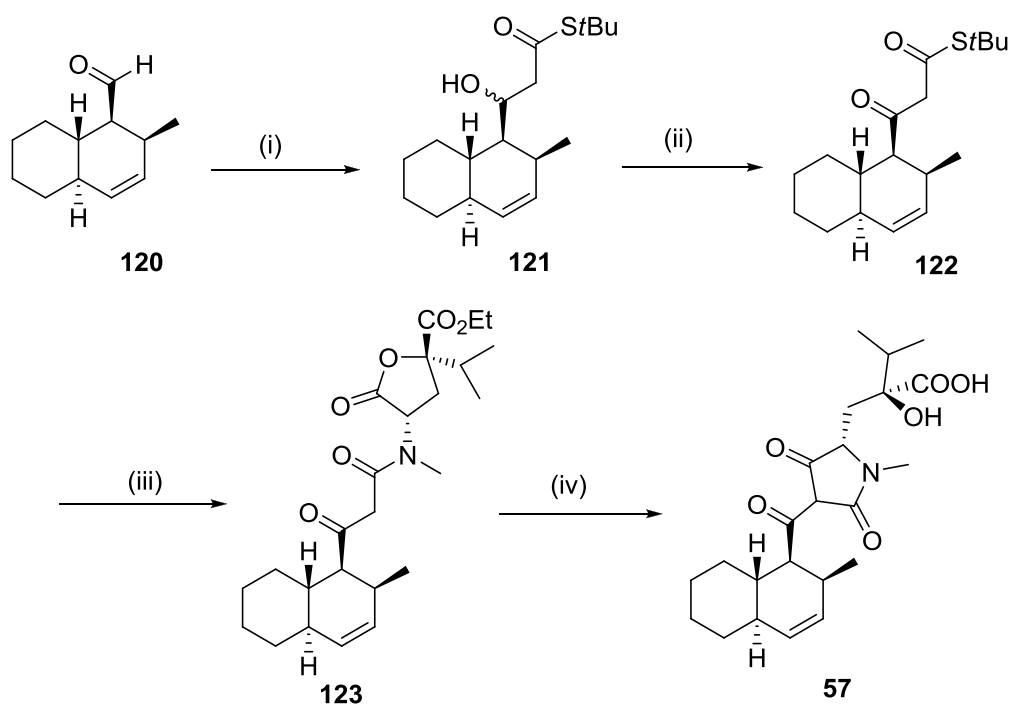
Abbildung 16: Bausteine für die Synthese von JBIR-22 nach WESTWOOD.

Das benötigte Trien **119** wird ausgehend vom monogeschützten Dialdehyd **113** erzeugt. Dazu wurde dieser in einer HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion mit Phosphonat **114** zum Dien **117** umgesetzt. Dieses wird nach Entschützung zu **118** nach Wittig mit Phosphoniumbromid **115** und KHMDS und anschließender Entschützung zum Acrolein **119** verlängert und mit (*S,S*)-Imidazolidinon organokatalytisch zu Decalincarbaldehyd **120** cyclisiert.



Schema 23: Synthese von JBIR-22 (**57**) nach WESTWOOD. Reagenzien und Bedingungen: (i) **114**, KHMDS, DME, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 69%, *E/Z*=8:1; (ii) wässrige HCl, THF, RT, 12 h, 94%; (iii) (a) **115**, KO^tBu, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3.5 h. (b) 10% wässrige Oxalsäure, RT, 1 h, 89%; (iv) (*S,S*)-Imidazolidinon (20 mol%), TfOH, MeCN (2% H₂O), $-58\text{ }^{\circ}\text{C}$, 48 h, 65%, 87% *ee*, *dr* 4:1.

Decalincarbaldehyd **120** wird mit *tert*-Butyl-thioacetat zum β -Hydroxythioester **121** umgesetzt und durch Oxidation mit DESS-MARTIN Periodinan wird der β -Ketothioester **122** erhalten. Amidierung mit dem Aminolacton **116** führt zum β -Ketoamid **123**, welches über LACEY-DIECKMANN zu JBIR-22 (**57**) cyclisiert.



Schema 24: Synthese von JBIR-22 (**57**) nach WESTWOOD. Reagenzien und Bedingungen: (i) LDA, *tert*-Butylthioacetat, THF, -78°C , 30 min; (ii) **120**, THF, -78°C , 2 h, 66%; (ii) DESS-MARTIN Periodinan, CH_2Cl_2 , RT, 2 h, 79%; (iii) **116**, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$, Et_3N , THF, $0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2 h, 89%; (iv) a) KO^tBu, THF, $0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2 h; b) wässrige NaOH, EtOH, 110°C (μw), 20 mins, 71% über 2 Stufen.

1.7.4 JBIR-22 über eine „late-stage“-IMDA-Reaktion nach WESTWOOD *et al.*

Simultan zur Arbeit in dieser Dissertation wurde von WESTWOOD *et al.* auch an einer „late-stage“-Cyclisierung gearbeitet und die Ergebnisse 2015 publiziert.^[68] Sie verwendeten für ihre „late-stage“-Strategie das γ -Hydroxy-Glutaminsäurederivat **116** und den aus ihrer ersten Synthese von JBIR-22 bekannten Aldehyd **118**. Des Weiteren arbeiteten sie mit dem Meldrumsäurephosphonat **124** als Olefinierungsreagenz sowie dem Magnesiumbisoxazolin **125** als Katalysator.

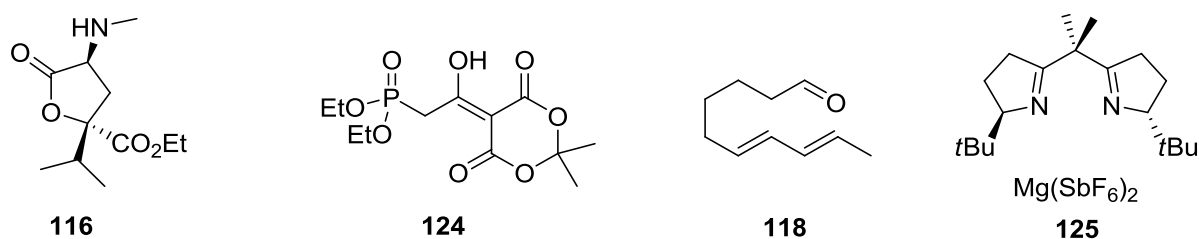
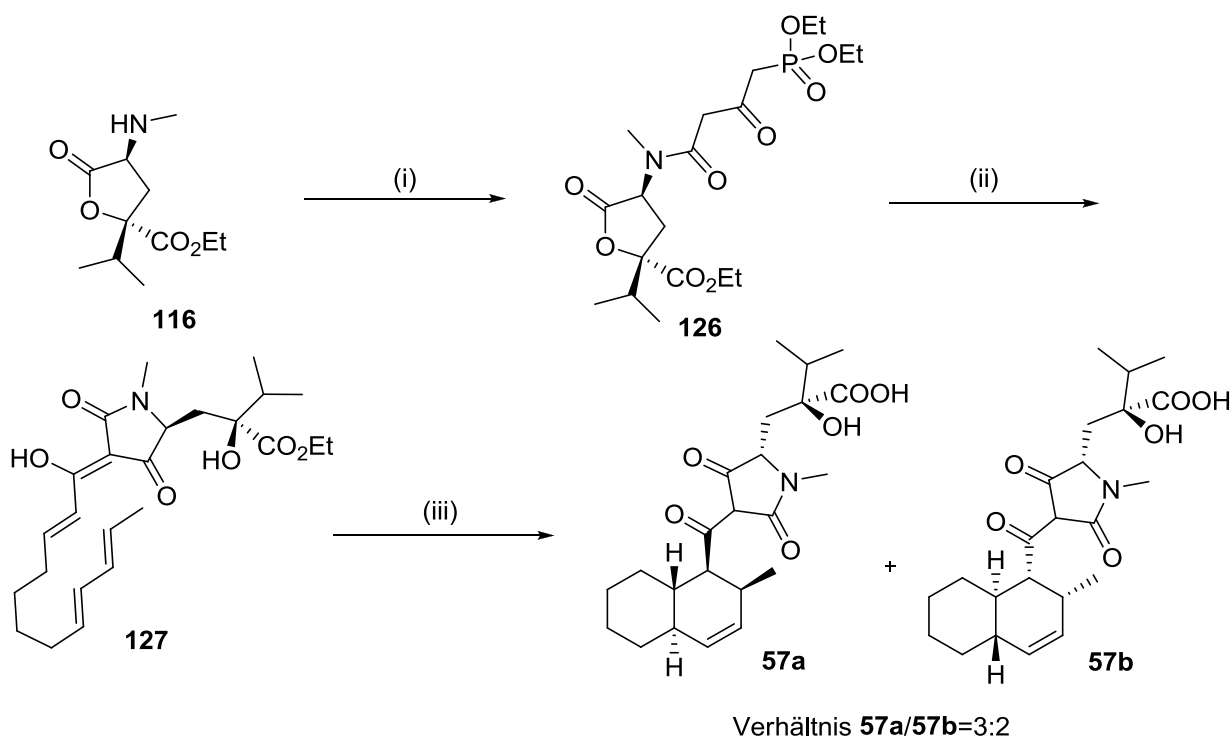


Abbildung 17: Bausteine und verwendeter Katalysator für die Synthese von JBIR-22 nach WESTWOOD via „late-stage“-IMDA.

Dazu wurde das Aminolacton **116** mit Phosphonat **124** zu β -Ketoamid **126** umgesetzt und dieses in einer Eintopf LACEY-DIECKMANN-Cyclisierungs-HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Olefinierungs-kaskade mit Aldehyd **118** zu Trienoyltetramsäure **127** umgesetzt, welche mit Magnesiumbisoxazolin **125** zu zwei Isomeren von JBIR-22 (**57a** und **57b**) cyclisiert werden konnte. Die Cyclisierung lieferte ein Verhältnis von 3:2 an richtigem Isomer **57a**.



Schema 25: Synthese von JBIR-22 (**57**) via „late-stage“-IMDA nach WESTWOOD. Reagenzien und Bedingungen: (i) **124**, MeCN, RF, 3 h, 79%; (ii) a) KO^tBu, THF, 0 °C, 1 h; b) **118**, THF, 0 °C → RT, 12 h, 85% über 2 Stufen; (iii) a) **125** (20 mol%), CH₂Cl₂, 12 h, -78 °C → RT; b) wässrige NaOH (2 N), EtOH, 20 min, 110 °C (μ w), 71%.

1.8 Darstellung von (2*E*, 4*Z*)-Dienamiden mit Ph₃PCCO „3-Komponenten-Reaktion“

Ketenylidentriphenylphosphoran (**24**) erwies sich nicht nur als Reagenz zur Erzeugung von Tetramaten (siehe Kap. 1.3.3) als geeignet, sondern auch für die Bildung von (2*E*, 4*Z*)-Dienamiden als wertvoll. SCHOBERT *et al.* entwickelten eine Methode, basierend auf Ketenylidentriphenylphosphoran, um (2*E*, 4*Z*)-Dienamide, wie sie in Aburatubolactam A (**59**) oder Cylindramid (**60**) vorkommen, darzustellen (Abbildung 6).^[69]

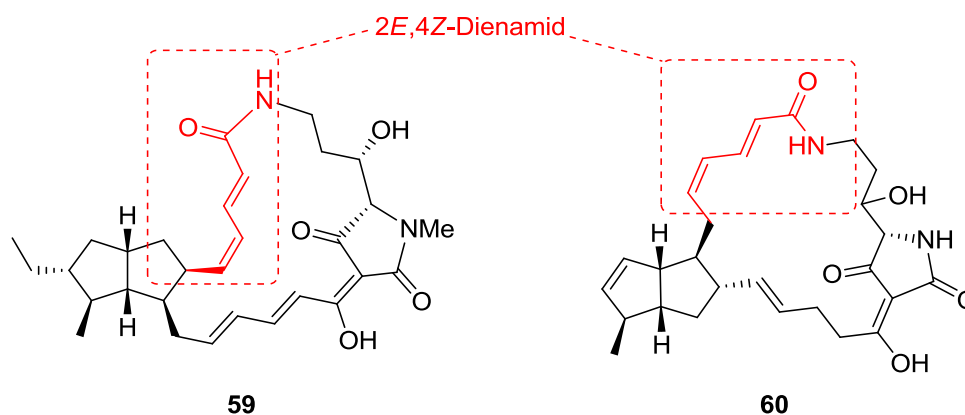
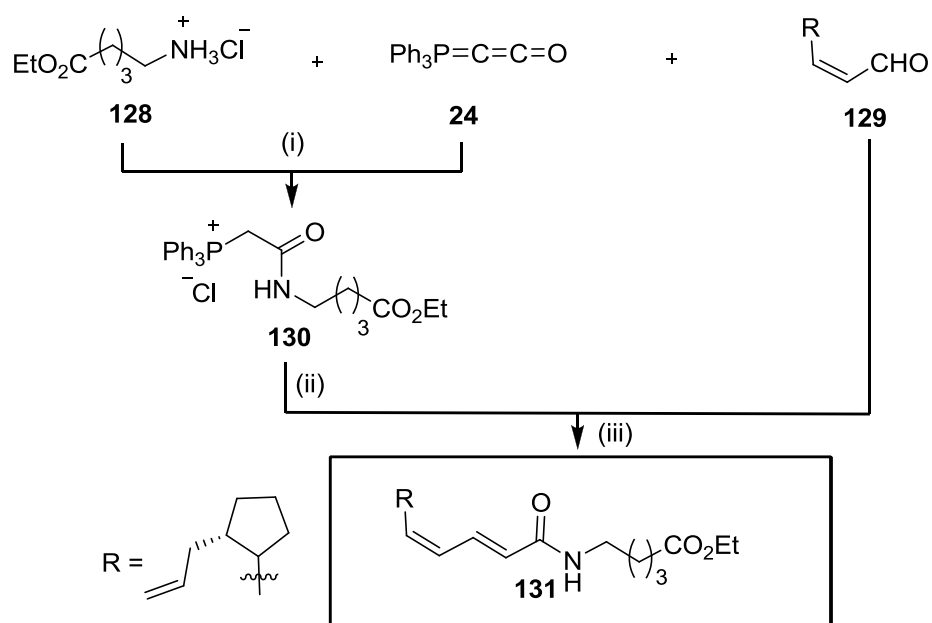


Abbildung 18: Das (2*E*, 4*Z*)-Dienamidmotiv von Aburatubolactam A (**59**) oder Cylindramid (**60**).

Hierbei addiert Ethyl-5-Aminopentanoat Hydrochlorid (**128**) im vorausgelagerten Schritt quantitativ an Ketenylidentriphenylphosphoran (**24**) und liefert das Phosphoniumchlorid **130**. Dieses unterliegt nach Überführung ins Ylid einer WITTIG-Olefinierungs-Reaktion mit Enal **129**. In dem so unter Mikrowellenbedingungen erhaltenen Dienamid **131** lag das Verhältnis an (2*E*, 4*Z*)- zu (2*Z*, 4*Z*)-Dienamid bei 100:0. Natürlich reagieren auch *trans*-Enale sowie gesättigte Aldehyde mit dem Ylid, wodurch es eine wichtige Reaktion sowohl als „3-Komponenten-Reaktion“ sowie als Makrolactamisierung- als auch als Makrolactonisierungs-Reaktion im Zuge einer „2-Komponenten-Reaktion“ darstellt.



Schema 26: 3-Komponentenreaktion nach Schobert *et al.* Reagenzien und Bedingungen: (i) 1,4-Dioxan, 60°C, 4 h; (ii) DBU, CH_2Cl_2 , -30 °C, 2 h; (iii) **129**, Toluol/ CH_2Cl_2 (9:1), 170 °C (μw), 20 min.

B SPEZIELLER TEIL

2 Beiträge zur Synthese von Discodermid

2.1 Vorkommen, Struktur und Wirkung von Discodermid

1991 beschrieben GUNASEKERA *et al.* die Isolierung und Strukturaufklärung von Discodermid (**132**) aus dem karibischen Tiefseeschwamm *Discodermia dissoluta* (Abbildung 19).^[70] Discodermid wird als weißes Pulver mit einem Schmelzpunkt von 200°C beschrieben. Es zeigt antifungale Wirkung gegenüber *Candida albicans* und inhibiert die *in vitro* Proliferation von P388 Leukämiezellen. Discodermid (**132**) lässt hinsichtlich seiner Struktur aber auch hinsichtlich seiner Wirkung noch viele Fragen offen. So weisen ähnliche Vertreter ein breites Aktivitätsspektrum auf (siehe Kap. 1.4.5). Häufig werden jedoch neu isolierte Verbindungen nur mit den im Arbeitskreis verfügbaren Methoden getestet, wodurch eine breite Aktivitätsüberprüfung oft nicht stattfindet.

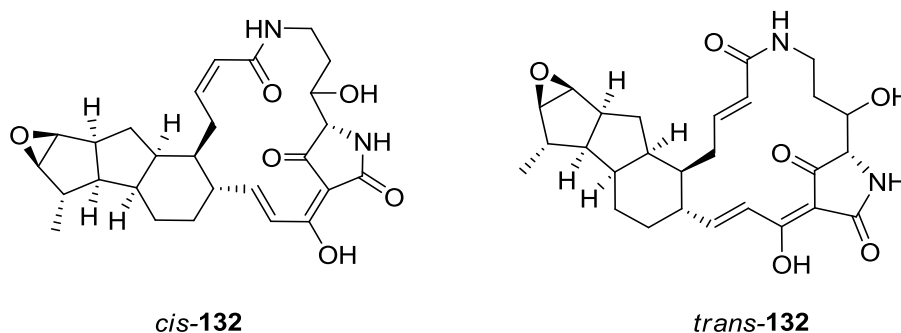


Abbildung 19: Struktur von *cis*-Discodermid (*cis*-**132**) und *trans*-Discodermid (*trans*-**132**).

Die $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplung der Enamideinheit beträgt 11,5 Hz und die Verbindung wird deswegen in der Literatur häufig als *cis*-Discodermid beschrieben. Es wurde jedoch noch kein Beweis der Konfiguration mittels Totalsynthese erbracht.

2.2 Zielsetzung und Synthesestrategie

Im Zuge dieser Arbeit wurde an Modellstudien zur Totalsynthese von *trans*-Discodermid (*trans*-**132**) gearbeitet. Die letztendliche Totalsynthese sollte in Kooperation mit dem AK LASCHAT der Universität Stuttgart stattfinden. Der Beitrag in dieser Arbeit betrifft das makrocyclische System von *trans*-

Discodermid (*trans*-**132**). Discodermid, hier in der geplanten *E*-Konfiguration an der Enamideinheit dargestellt, wurde zu dem Modellsystem **133** vereinfacht. Hierbei sollte der Aufbau wie in Abbildung 20 ersichtlich, unter dreimaliger Verwendung von Ketenylidetriphenylphosphoran (**24**) und nicht wie bei den bereits bekannten Synthesen strukturverwandter Tetramsäuren, über LACEY-DIECKMANN-Cyclisierung, Amidierung und retro-hetero-DIELS-ALDER-Reaktion erfolgen (siehe Kap. 1.6). Stabilisierte Ylide welche durch Addition eines Nukleophils an Ketenylidetriphenylphosphoran und somit während der Synthese entstehen, olefinieren hauptsächlich zu *E*-Enamiden, allerdings ist nicht bekannt, wie sich die Ringspannung auf die tatsächlich eintretende *cis-trans*-Selektivität auswirkt, falls der Ring über die „3-Komponenten-Reaktion“ geschlossen werden sollte.

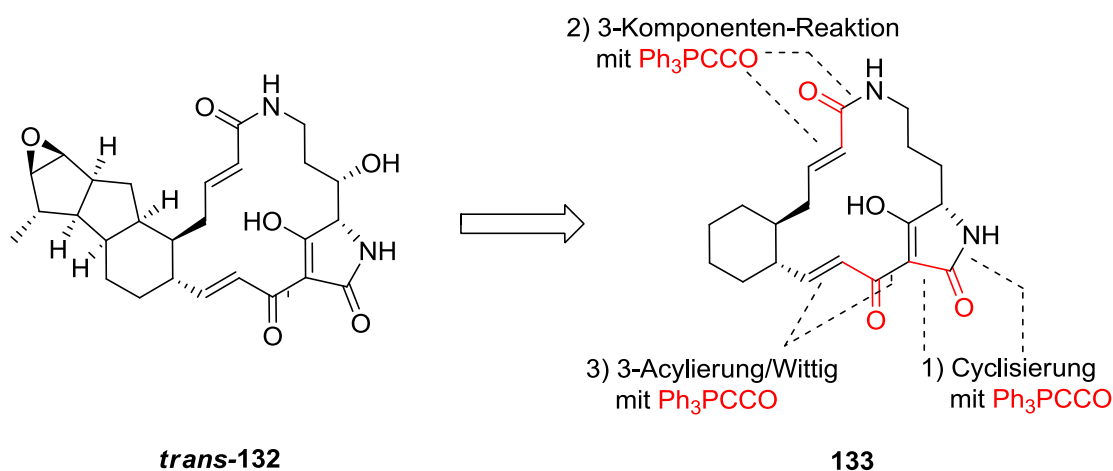
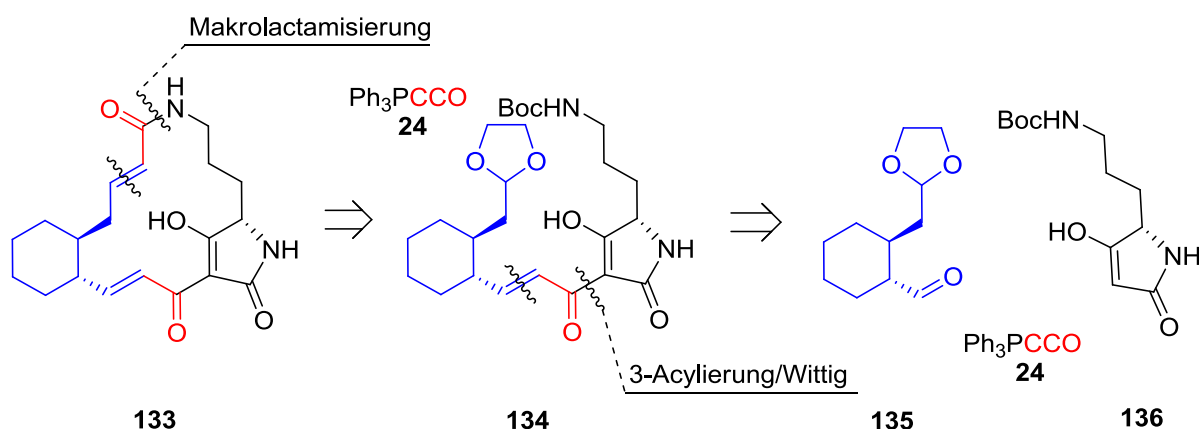


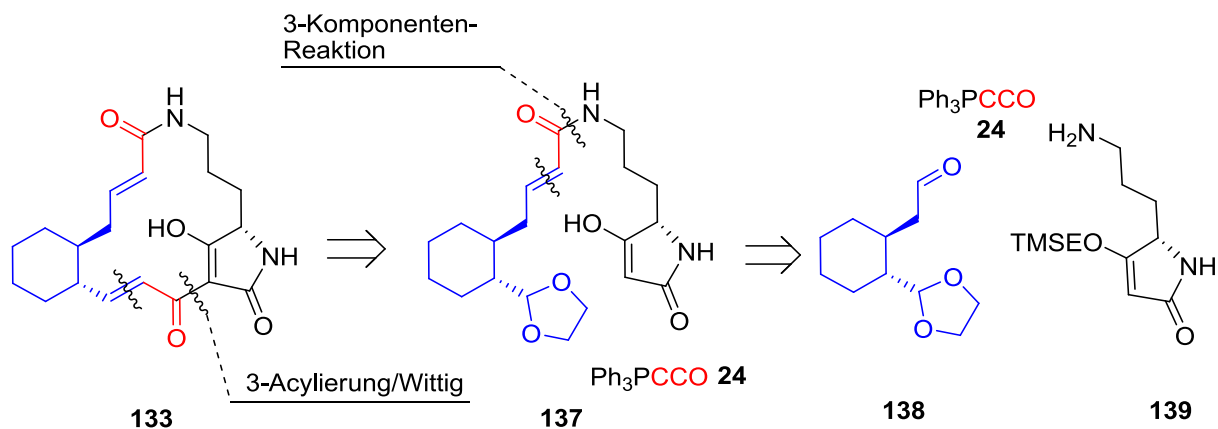
Abbildung 20: Vereinfachung von Discodermid (*trans*-**132**) zu Modell **133** und geplante Strategie unter dreimaliger Verwendung von Ph_3PCCO (**24**).

Die Reaktion, welche sich nicht zum Ringschluss eignet, ist die Domino-Addition-Intra-WITTIG-Olefinierungs Sequenz zum Aufbau des Tetramsäurerings, in Abbildung 20 als „Cyclisierung mit Ph_3PCCO “ gekennzeichnet. Der Ringschluss kann nur durch die Makrolactamisierung oder durch die von SCHOBERT *et al.* beschriebene WITTIG-Reaktion zur Erzeugung 3-acylierter Tetramsäuren (Kap. 1.4.4) erfolgen. Somit ergeben sich retrosynthetisch betrachtet zwei Möglichkeiten. In der ersten soll der Ringschluss über die Macrolactamisierung mit Ketenylidetriphenylphosphoran, was formal der „3-Komponenten-Reaktion“ entspricht, erfolgen (Schema 27). Die Macrolactamvorstufe **134** lässt sich retrosynthetisch in einer retro-3-Acylierung/WITTIG-Reaktion in den monogeschützten Dialdehyd **135** sowie der Tetramsäure **136** zerlegen.



Schema 27: Retrosynthetische Analyse des Modellsystems **133** (Methode 1).

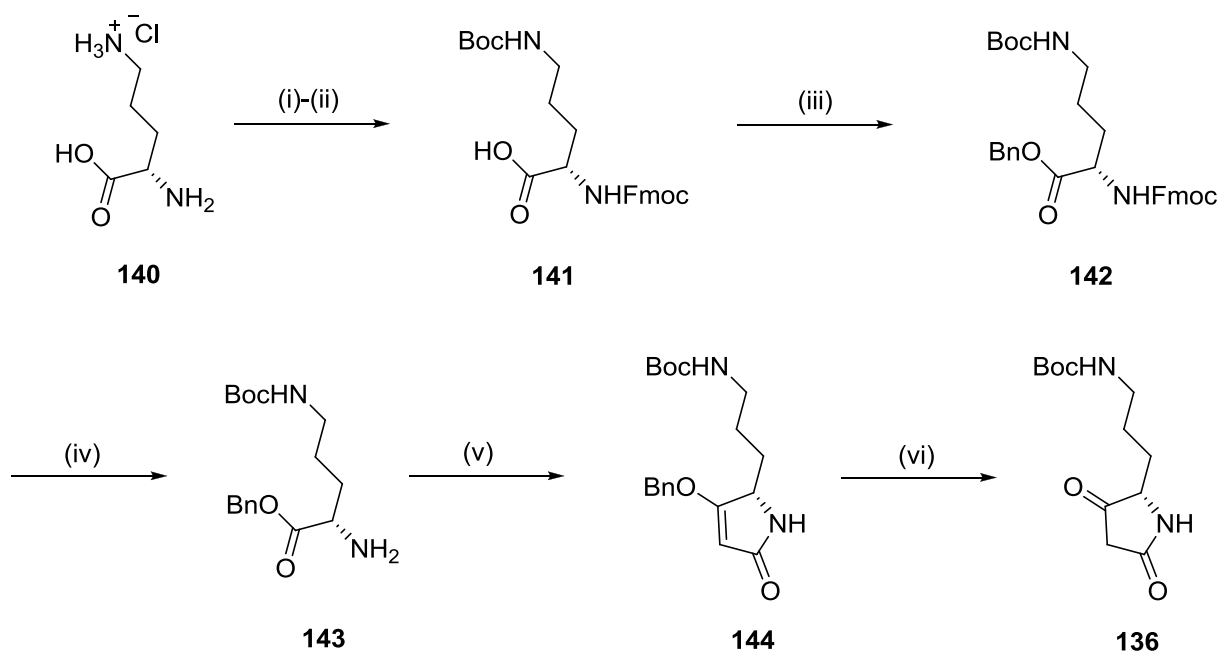
Bei der zweiten Möglichkeit erfolgt der Ringschluss über die 3-Acylierung nach SCHOBERT *et al.*. Mittels retro-„3-Komponenten“-Reaktion lässt sich Enamid **137** in den Aldehyd **138** und in das Tetramat **139** zerlegen (Schema 28).



Schema 28: Retrosynthetische Analyse des Modellsystems **133** (Methode 2).

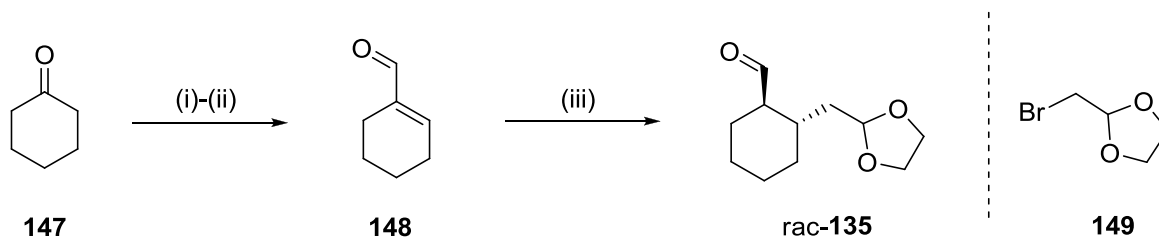
Die für die Untersuchungen notwendigen Bausteine wurden zum Teil bereits in meiner Masterarbeit synthetisiert, wobei einige Reaktionen im Zuge dieser Dissertation optimiert und geändert wurden.^[71] Die grundlegende Überlegung zur Synthese der einzelnen Bausteine wird nachfolgend behandelt. Für den Tetramsäurebaustein **136** sollen beide Aminogruppen von L-Ornithin Hydrochlorid (**140**) orthogonal geschützt werden. Die ω -Aminofunktion soll über einen Kupferkomplex erst selektiv Boc-geschützt und nach Dekomplexierung anschließend in α -Position zum orthogonal *bis*-aminogeschützten Ornithin **141** Fmoc-geschützt werden. Nach Veresterung zum L-Ornithinbenzylester **142** soll dieser an der α -Aminogruppe zu **143** entschützt und mit

Ketenylidetriphenylphosphoran (**24**) zu Tetramat **144** cyclisiert werden. Eine Hydrogenolyse soll anschließend zu dem Tetramsäurebaustein **136** führen.



Schema 29: Syntheseplan zum Aufbau der Tetramsäure **136**. Reagenzien: (i) $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, Boc_2O , $\text{H}_2\text{O}/\text{Aceton}$; (ii) a) 8-Quinolinol, b) Fmoc-Suc, Aceton; (iii) CsCO_3 , BnBr , CH_2Cl_2 ; (iv) Piperidin, CH_2Cl_2 ; (v) Ph_3PCCO (**24**), THF; (vi) H_2 , Pd/C, MeOH.

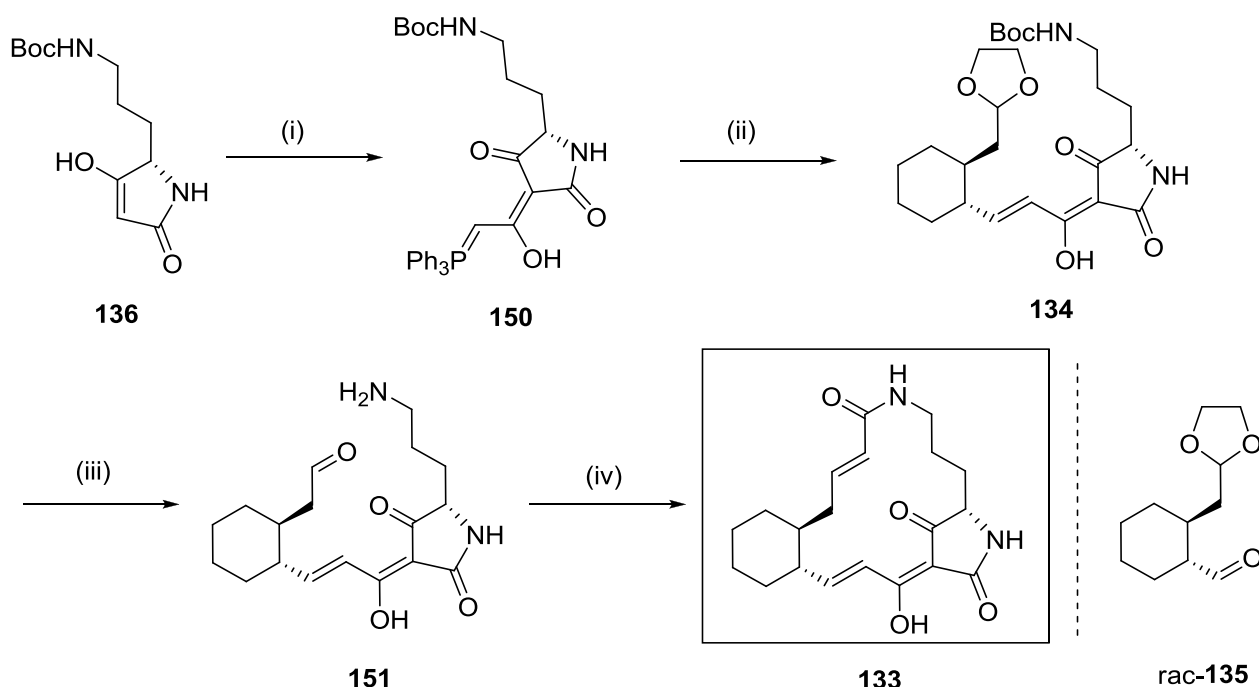
Der Dialdehydbaustein **135** soll ausgehend von Cyclohexanon **147** synthetisiert werden. Dabei soll Cyclohexanon (**147**) über eine HENRY-Reaktion mit Nitromethan gefolgt von einer NEF-Reaktion zu Enal **148** umgesetzt werden. Eine 1,4-Addition des Cuprates von 2-(Bromomethyl)-1,3-dioxolan (**149**) an den Enal **148** sollte anschließend zu dem racemischen Baustein *rac*-**135** führen.



Schema 30: Syntheseplan zum Aufbau des Aldehyds **135**. Reagenzien: (i) CH_3NO_2 , Et_3N , Toluol; (ii) TiCl_3 -Lsg, NaOCH_3 , MeOH; (iii) a) **149**, Mg, THF; b) CuBr , THF.

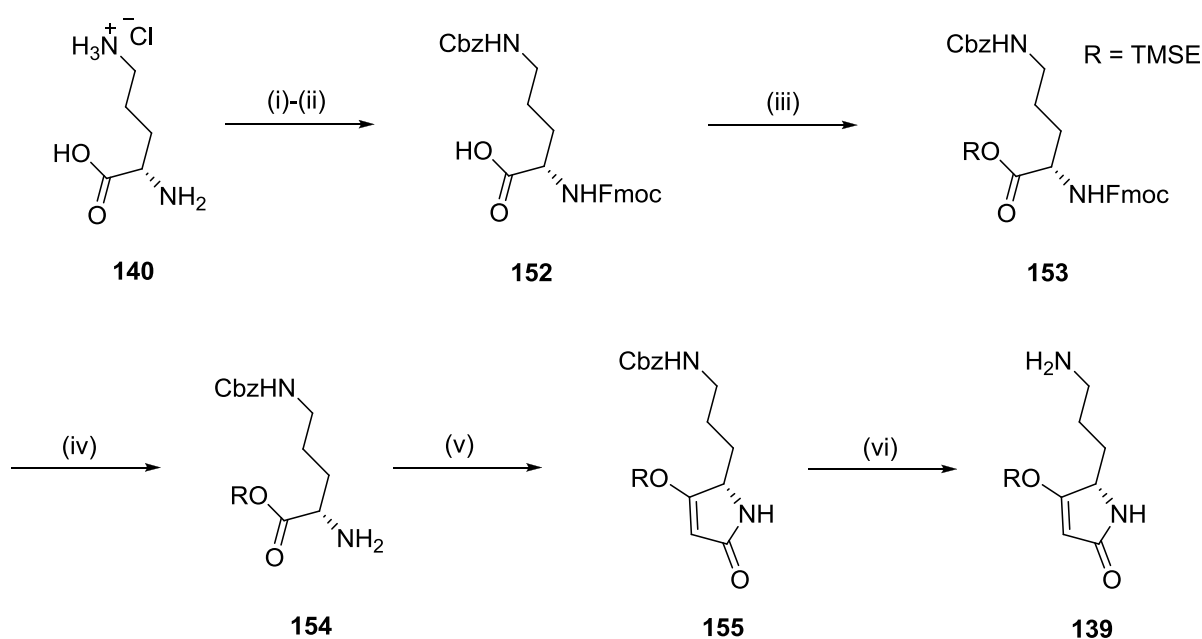
Das durch 3-Acylierung von Ketenylidetriphenylphosphoran (**24**) an die Tetramsäure **136** erzeugte 3-Acylid **150** soll anschließend eine WITTIG-Reaktion mit dem Dialdehydbaustein *rac*-**135**

eingehen. Die Synthese sollte nach dem Protokoll von SCHOBERT *et al.* durchführbar sein (siehe Kap. 1.4.4). Nach Entschützung der Amino- und Aldehydgruppe der 3-Acyltetramsäure **134**, soll im folgenden Schritt eine Ketenylidetriphenylphosphoran-vermittelte Makrolactamisierung der Vorstufe **151** zu dem Modellsystem **133** erfolgen (Schema 31).



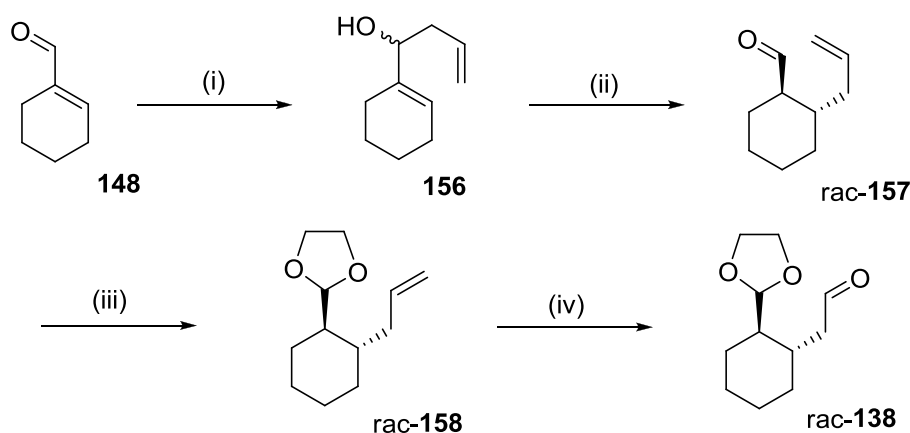
Schema 31: Syntheseplan 1 zum Aufbau des Discodermidmodells **133**. Reagenzien: (i) Ph_3PCCO (**24**), THF; (ii) a) KO^tBu, THF; b) *rac*-**135**, THF; (iii) a) wässrige HCl, THF/H₂O; b) wässrige K₂CO₃; (iv) Ph_3PCCO (**24**), THF.

Der Tetramatbaustein **139** für die alternative Synthesestrategie soll ebenso ausgehend von Ornithin synthetisiert werden. Ebenfalls über einen Kupferkomplex soll Ornithin selektiv ω -Cbz und nach Dekomplexierung in α -Position Fmoc-geschützt werden. Das somit erhaltene α -Fmoc- ω -Cbz-ornithin (**152**) wird mit Trimethylsilylethanol zum TMSE-Ester **153** verestert und anschließend, nach Entschützung der α -Aminofunktion zu Aminoester **154**, zum Tetramat **155** cyclisiert. Eine Hydrogenolyse soll schließlich zum ω -Aminotetramat **139** führen.



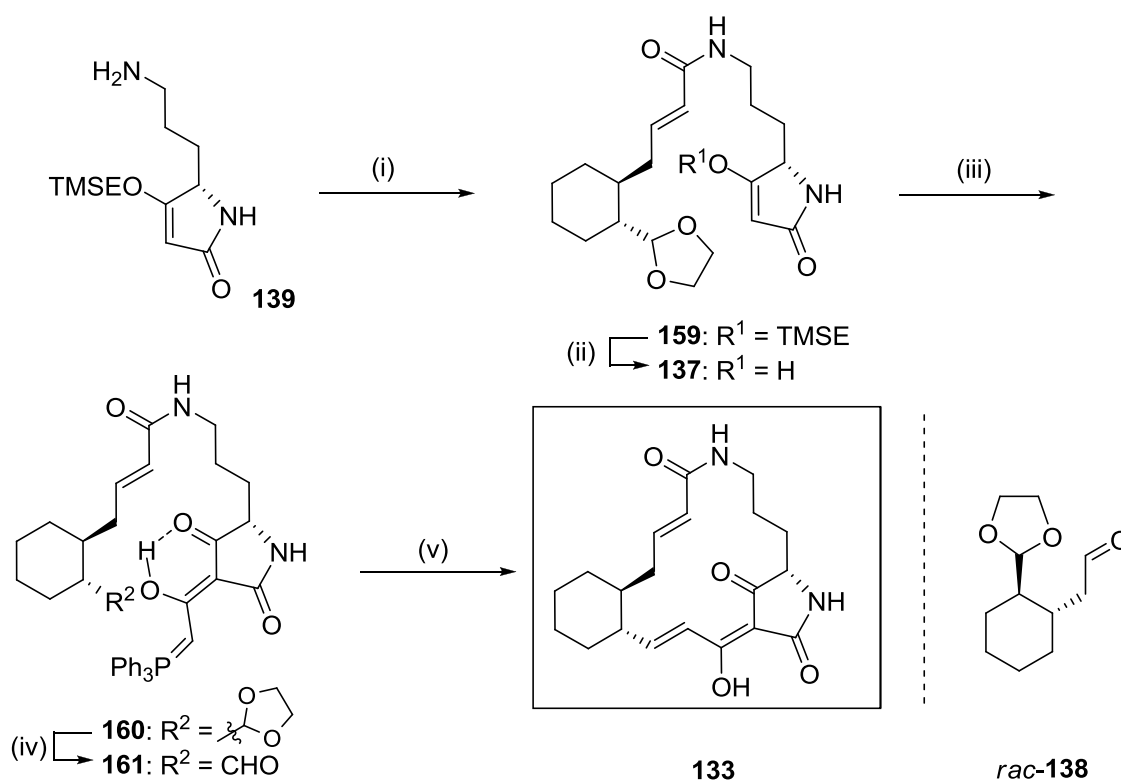
Scheme 32: Synthesepplan zum Aufbau des Tetramates **139**. Reagenzien: (i) a) CuSO_4 , CbzCl , 1 M Natronlauge; b) EDTA; (ii) Fmoc-Suc, 1,4-Dioxan/ H_2O ; (iii) a) DCC, CuCl , TMSEOH; b) **152**, CH_2Cl_2 ; (iv) Piperidin, CH_2Cl_2 ; (v) Ph_3PCCO (**24**), THF; (vi) H_2 , Pd/C, MeOH.

Für den Aldehyd **138**, welcher für die inverse Strategie Verwendung finden soll, soll der Enal **148** aus der Synthese für Modellaldehyd *rac*-**135** verwendet werden. Entweder soll auch hier, wie für *rac*-**135** geplant, eine 1,4-Addition oder als Alternative eine GRIGNARD-Reaktion erfolgen. Dieses Mal wird die konjugierte Addition jedoch entweder nach SAKURAI oder mit Allylmagnesiumbromid mit Kupferjodid-Zusatz durchgeführt. Allylmagnesiumbromid alleine sollte zu Alkohol **156** führen, welcher wiederum einer anionenbeschleunigten OXY-COPE-Umlagerung zum Aldehyd **157** unterliegen sollte. Die Schützung von diesem mit Ethylenglykol und anschließende Ozonolyse sollte den Baustein **138** liefern.



Schema 33: Syntheseplan zum Aufbau des Dialdehydbausteins *rac*-**138**. Reagenzien: (i) AllylMgBr, Et₂O; (ii) KH, Glyme; (iii) Ethylenglycol, PPTS, Benzol (iv) Piperidin, CH₂Cl₂; (v) a) O₃, CH₂Cl₂, b) Me₂S.

Die Kupplung der beiden Bausteine **139** und *rac*-**138** zum Enamid **159** erfolgt anschließend erneut mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**24**) (Schema 34), es bietet sich hier jedoch eine Untersuchung der Reaktionsabläufe an. Die Reaktion könnte als 3-Komponentenreaktion durchgeführt werden oder es könnte auch zuerst das Ketenylidetriphenylphosphoran an die ω -Aminofunktion des Tetramats **139** addiert werden und das erhaltene stabilisierte Ylid anschließend mit dem Aldehyd *rac*-**138** umgesetzt werden. Nach erfolgter Kupplung wird das Tetramat zur Tetramsäure **137** entschützt und mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**24**) zu 3-Acyllylid **160** umgesetzt. Nach wässrig saurer Entschützung des Aldehyds, gefolgt von einer Behandlung mit Kalium-*tert*-butanolat, sollte Acyllylid **161** zu Modellsystem **133** cyclisieren.

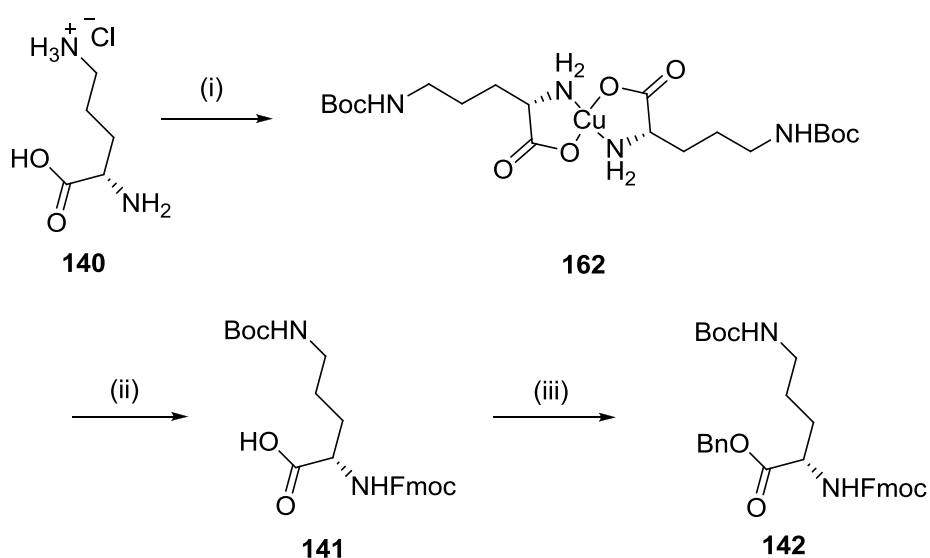


Schema 34: Alternativer Synthesepfad zum Aufbau des Discodermidmodells **133**. Reagenzien: (i) a) Ph_3PCCO (**24**), THF; b) *rac*-**138** (ii) TBAF, THF; (iii) Ph_3PCCO (**24**), THF; (iv) wässrige HCl, THF/ H_2O ; (v) $\text{KO}t\text{Bu}$, THF.

2.3 Synthese der Bausteine

2.3.1 Synthese der Tetramsäure **136**

Die Darstellung der Tetramsäure **136** wurde vollständig in meiner Masterarbeit beschrieben.^[71] Diese dort beschriebene Synthese hatte jedoch auch Nachteile, da sie sich weitgehend auf Literaturprotokolle stützte. Im Zuge dieser Arbeit wurden die Darstellungen von α -Fmoc- ω -boc-ornithin (**141**) und des Benzylesters **142** deutlich optimiert. In einigen weiteren Reaktionen konnten die Ausbeuten erhöht werden (Schema 35).

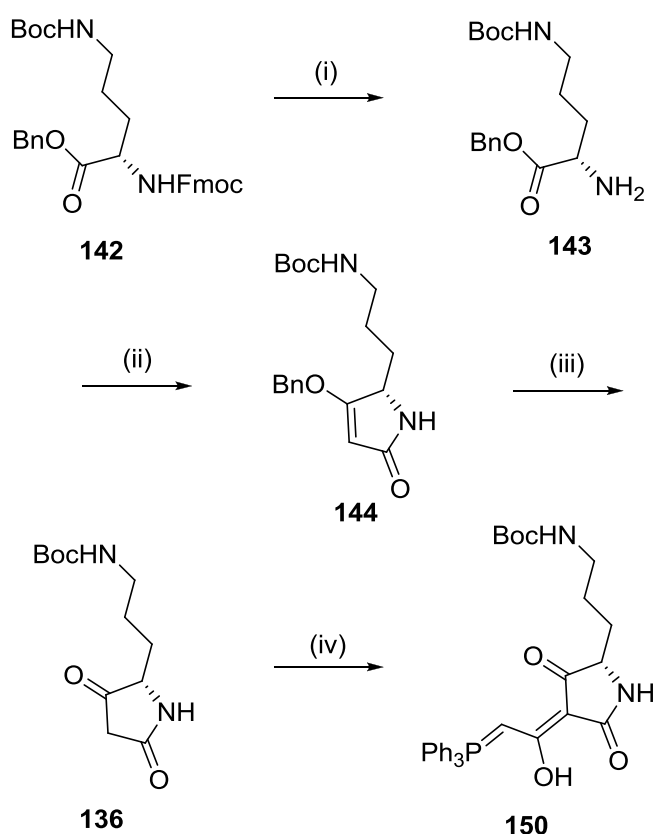


Schema 35: Synthese von α -Fmoc- ω -boc-ornithinbenzylester (**142**). Reagenzien und Bedingungen: (i) $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, Boc_2O , $\text{H}_2\text{O}/\text{Aceton}$, RT, (ii) a) 8-Quinolinol, RT b) Fmoc-Suc, Aceton, RT, 61%; (iii) Methode 1) a) **141**, CsCO_3 , MeOH; b) BnCl , DMF, RT, 77%; Methode 2) CbzCl , DIEA, DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 99%.

In der in meiner Masterarbeit beschriebenen Synthese von α -Fmoc- ω -boc-ornithin (**141**) nach WIEJACK *et al.* wurde der Kupfer-Komplex **162** gebildet und *in situ* ω -Boc-geschützt, der Komplex anschließend isoliert und getrocknet.^[72] Durch die Bildung des Chelatkomplexes **162** wird die α -Aminofunktionalität komplexiert und ist nicht mehr reaktiv. Die ω -Aminogruppe ließ sich mit dieser Methode anschließend selektiv Boc schützen. Der erhaltene Komplex konnte dann mit 8-Quinolinol dekomplexiert und die α -Aminogruppe Fmoc geschützt werden. EDTA als saures Reagenz führte durch seine Acidität zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe und war somit nicht geeignet. Die Trocknung des Komplexes erwies sich jedoch als sehr problematisch, da dieser für die Weiterverarbeitung gemörsert werden musste. Dies war notwendig, um eine möglichst große Oberfläche zu erzeugen und somit eine schnelle Reaktion für die darauffolgende Stufe zu ermöglichen. Der Komplex selbst war im Reaktionssolvens unlöslich und es ließ sich auch kein Lösungsmittel finden. Selbst durch sorgfältiges Zerkleinern des Komplexes blieben immer kleine Stücke während der Reaktion zurück. Dies erwies sich vor allem bei größeren Reaktionsansätzen von Nachteil, da das Mörsern dann sehr aufwendig wurde. Des Weiteren dauerte die Reaktion immer ausgesprochen lange. Diese Methode wurde durch Zentrifugieren der Reaktionssuspension erheblich verbessert. Der ω -Boc-Ornithinkomplex wurde nicht mehr wie im Protokoll von WIEJACK *et al.* filtriert, sondern nur noch zentrifugiert. Die klare Reaktionslösung wurde abdekantiert und die, den Komplex enthaltene bläuliche Suspension, mit Aceton und Wasser aufgeschlämmt und erneut

zentrifugiert. Dieses Aufschlämmen wurde drei weitere Male wiederholt und anschließend die Suspension aus Aceton und Komplex nach bekannter Vorschrift dekomplexiert. Die Feinverteilung des Komplexes erwies sich als erheblicher Fortschritt hinsichtlich der Dekomplexierungsgeschwindigkeit und auch hinsichtlich der Gesamtdauer der Synthese, da eine Trocknung des Komplexes nicht mehr notwendig war. Über das Cäsiumsalz von α -Fmoc- ω -boc-ornithin (**141**) konnte anschließend der Benzylester **142** durch Benzylierung des Carboxylates in einer Ausbeute von 77% erhalten werden. Die alte Methode aus meiner Masterarbeit über das gemischte Anhydrid aus α -Fmoc- ω -boc-ornithin (**141**) und Chlorameisensäurebenzylester konnte durch Anpassung der Zutropfgeschwindigkeit des Ameisensäureesters auf eine Ausbeute von 99% erhöht werden.^{[73], [74]}

Die anschließende Synthese der Tetramsäure **136** verlief, wie bereits in meiner Masterarbeit beschrieben, jedoch unter Verbesserung der Gesamtausbeute. ω -Boc-L-Ornithinbenzylester (**143**) wurde weiterhin über eine Piperidin induzierte Fmoc-Entschützung von α -Fmoc- ω -Boc-ornithinbenzylester (**142**) erzeugt (Schema 36). Die Entschützung konnte auf 87% Ausbeute optimiert werden.^[75] Die Cyclisierung zum Tetramat **144** mit Ketenylidentriphenylphosphoran (**24**) konnte auf eine Ausbeute von in 66% optimiert werden.^[28] Grund hierfür war eine Erhöhung der Reaktionszeit von 16 h auf 21,5 h. Eine zusätzliche Verlängerung der Reaktionszeit lieferte jedoch keine weitere Erhöhung der Ausbeute mehr. Die anschließende Hydrogenolyse führte mit einer Ausbeute von 98% zur freien Tetramsäure **136**, welche aufgrund besserer Lagerungsfähigkeit in quantitativer Ausbeute mit Ketenylidentriphenylphosphoran (**24**) zu 3-Acylylid **150** acyliert wurde.^{[76], [35]} Dieses 3-Acylylid ist erfahrungsgemäß im Vergleich zur Tetramsäure sehr lange lagerfähig und kann nach Deprotonierung mit KO^tBu direkt mit dem entsprechenden Aldehyd umgesetzt werden. Die erhöhte Stabilität des 3-Acylylides im Vergleich zu der freien Tetramsäure liegt an dem Zwitterionencharakter des 3-Acylylides (siehe Kap. 1.4.4). Die Tetramsäure ist im Vergleich dazu sauer und neigt dazu, die Boc-Schutzgruppe abzuspalten. Aber auch bei nicht Boc-geschützten Tetramsäuren haben sich diese im Vergleich zu deren 3-Acylyliden als deutlich empfindlicher gezeigt.

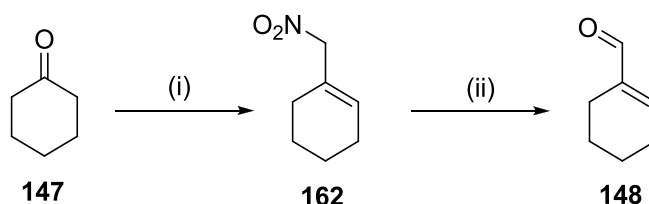


Schema 36: Synthese von Tetramsäure **136** und 3-Acylid **150**. Reagenzien und Bedingungen: (i) 40% Piperidin/CH₂Cl₂, CH₂Cl₂, 0°C, 87%; (ii) Ph₃PCCO (**24**), THF, RF, 66%; (iii) H₂, Pd/C, MeOH, RT, 98%; (iv) Ph₃PCCO (**24**), THF, RF, 100%.

2.3.2 Synthese des racemischen Dialdehydbausteins **135**

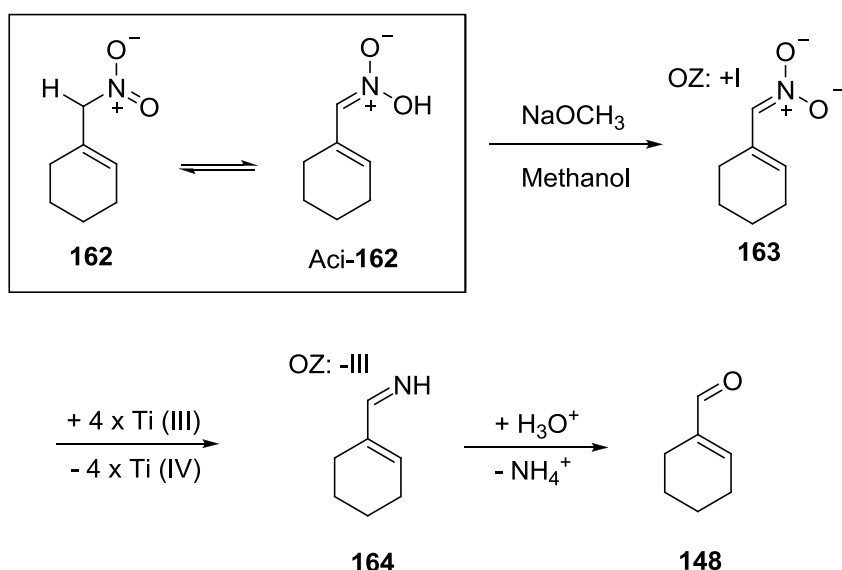
Cyclohex-1-encarbaldehyd (**148**) wurde ebenso bereits in meiner Masterarbeit synthetisiert. Die dafür benötigte Nitroverbindung **162** konnte über eine HENRY-Reaktion in 68% Ausbeute dargestellt werden.^[77] Während dieser Reaktion bildet sich zuerst die kinetisch bevorzugte exocyclische Doppelbindung da diese konjugiert vorliegt und über einen E1_{cb}-Mechanismus entsteht. Anschließend lagert sich diese, in der Siedehitze, in die thermodynamisch stabilere endocyclische Doppelbindung um. Es erwies sich als schwer, eine für dieses Molekül geeignete Methode der NEF-Reaktion zu finden. Letztendlich konnte nach nur einer Stunde Reaktionszeit mittels dem TAMURA-Protokoll Cyclohex-1-encarbaldehyd (**148**) in 50% Ausbeute erhalten werden.^[78] Die Nitroverbindung wurde hierbei zuerst mit Natriummethanolat deprotoniert und mit einer mit Ammoniumacetat gepufferten 20%igen Titan(III)chlorid-Lösung behandelt. Der Enal **148** lag nach Extraktion und ohne anschließende säulenchromatographischer Aufreinigung bereits sehr rein vor. Da Metallorganyle in der Regel sehr sensibel auf mögliche Verunreinigungen reagieren wurde der Aldehyd **148**, obwohl

bereits sehr rein, trotzdem säulenchromatographisch aufgereinigt. Die Ausbeute verminderte sich hierdurch auf 47%. Durch Exposition mit Luftsauerstoff verfärbte sich der Aldehyd aber trotz gewissenhafter Aufreinigung sehr schnell dunkel, was auf eine hohe Instabilität hindeutet. Die Stabilität konnte durch säulenchromatographische Aufreinigung zwar erhöht werden, jedoch zeigte der Aldehyd weiterhin eine hohe Instabilität.



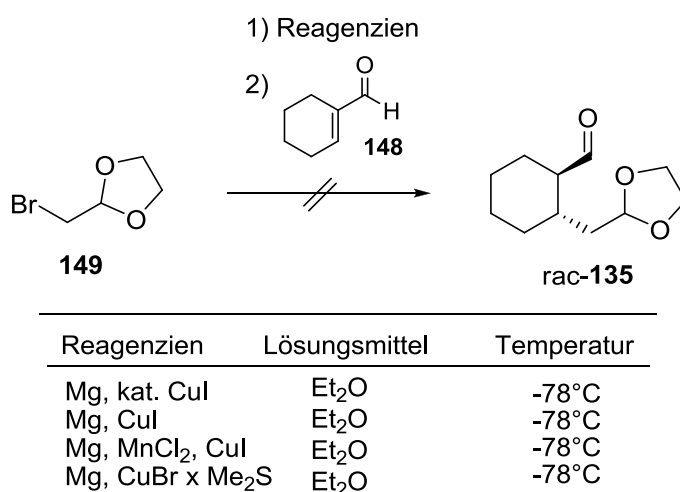
Schema 37: Synthese von Cyclohex-1-encarbaldehyd (**148**). Reagenzien: (i) CH_3NO_2 , Piperidin, Toluol, RF, 73 %; (ii) a) NaOCH_3 , MeOH, b) NH_4OAc , TiCl_3 -Lsg, H_2O , RT, 47%.

Über den genauen Mechanismus der Reaktion ist wenig bekannt. Es hat sich durch Untersuchungen in meiner Masterarbeit allerdings herausgestellt, dass mindestens 4 Äquivalente an TiCl_3 vorhanden sein müssen, um den Umsatz zu vervollständigen. Höchstwahrscheinlich verläuft die Reaktion über die in Schema 38 dargestellten Intermediate. Um die Nitroverbindung in den Aldehyd überführen zu können muss sie in einer Aci-Form wie im Tautomer Aci-**162** vorliegen.^[79] Dazu wird die Nitroverbindung **162** durch Deprotonierung mit Natriummethanolat in diese Aci-Form **163** überführt. Diese weist eine Oxidationsstufe von +I auf und wird mit Ti (III) auf die Oxidationsstufe eines Imins reduziert. Das somit erhaltene Aldimin **164** wird anschließend zu Aldehyd **148** hydrolysiert.



Schema 38: Vermuteter Mechanismus der NEF-Reaktion mit TiCl_3 .

Die Darstellungen von Nitromethylcyclohexen **162** und Aldehyd **148** wurden unter meiner Anleitung während der Bachelorarbeit von ROBERT HAASE hinsichtlich Ausbeute und der Skalierbarkeit optimiert.^[80] Anschließend wurde versucht an Aldehyd **148** Cuprate konjugiert zu addieren (Schema 39). Dazu wurde 2-(Bromomethyl)-1,3-dioxolan (**149**) über die Grignardverbindung in das Cuprat überführt. Zuerst wie von SCHMALZ *et al.* beschrieben, mit einer katalytischen Menge aber auch mit einer äquimolaren Menge an Kupferiodid.^[81] Es erwies sich als sehr problematisch die gewünschte Cuprataddition am Aldehyd **148** durchzuführen. Keine der versuchten Umsetzungen führten zum Erfolg. Ebenso führten die Methoden nach NORMANT *et al.* mit Mangan(II)chlorid-Zusatz oder nach LIPSHUTZ mit $\text{CuBr} \times \text{Me}_2\text{S}$ nicht zum gewünschten Additionsprodukt.^{[82], [83]} Hier zeigte sich erneut die Instabilität des Aldehyd **148**, welcher einer Zersetzung unterlag. Es konnte in diesen Untersuchungen außerdem weder ein 1,4 noch ein 1,2 Additionsprodukt erhalten werden. Ebenso verhielt es sich mit anderen Cupraten (siehe Kap. 2.3.4)

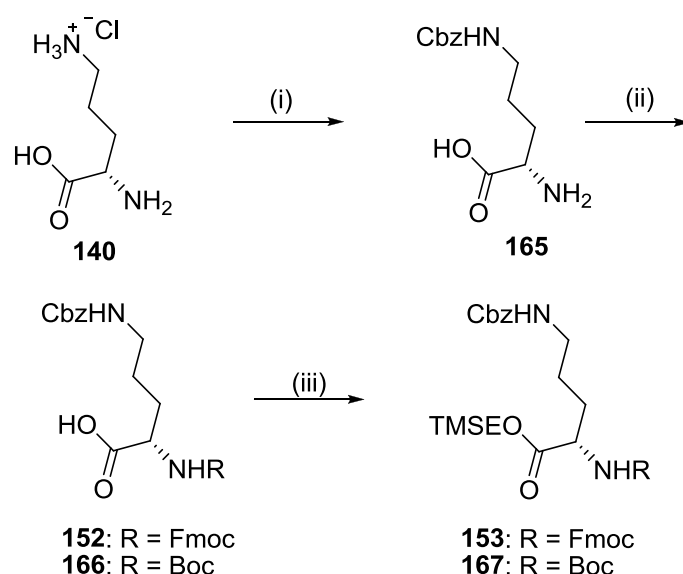


Schema 39: Übersicht der Versuche zur Cuprataddition zu *rac*-**135**.

Aufgrund von diesem Problem wurden die Arbeiten zu dieser Route eingestellt. Um das Problem der Synthese des Aldehydes **135** aber dennoch zu lösen, wurde daraufhin an einer neuen Strategie gearbeitet, welche auch einen stereoselektiven Zugang zu den Aldehyden ermöglichen sollte. Diese Arbeiten werden in Kapitel 2.3.5 behandelt.

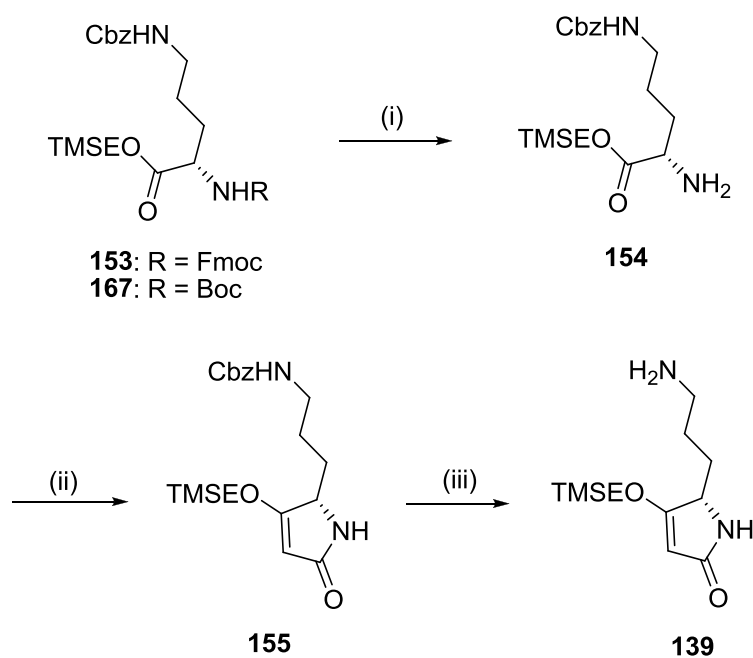
2.3.3 Synthese des Tetramatbausteins **139**

Für den Tetramatbaustein wurde ebenfalls in meiner Masterarbeit bereits eine Synthese beschrieben, jedoch auch diese im Zuge dieser Arbeit weiter optimiert (Schema 40). Genau wie zur Synthese des α -Fmoc- ω -Boc-ornithin (**141**) (Kap. 2.3.1) bot sich auch für die Synthese des α -Fmoc- ω -Cbz-ornithins (**152**) Zentrifugieren und nicht die Isolierung des Komplexes an.^[75] Außerdem konnte hier anschließend mit EDTA dekomplexiert werden, da die Cbz-Schutzgruppe im sauren Mileau wesentlich stabiler ist als die Boc-Schutzgruppe. Die Ausbeute an ω -Cbz-ornithin (**165**) betrug 55% welches anschließend quantitativ α -Fmoc-geschützt werden konnte. Somit konnte α -Fmoc- ω -Cbz-ornithin (**152**) in einer Gesamtausbeute von 55% dargestellt werden. Die Darstellung des TMSE-Esters **153** erfolgte über das gemischte Anhydrid aus Pivalinsäure und α -Fmoc- ω -Cbz-ornithin (**152**) und anschließender Zugabe von TMSEOH. Der TMSE-Ester **153** konnte in einer Ausbeute von 62% erhalten werden.



Schema 40: Synthese von α -Fmoc- ω -cbz-ornithin-TMSE-ester (**153**) und α -Boc- ω -cbz-ornithin-TMSE-ester (**167**). Reagenzien und Bedingungen: (i) $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, CbzCl, H_2O /Aceton, RT, (ii) Na_2EDTA , RF, 55% über 2 Stufen; (ii) Für **152**: Fmoc-Suc, NaCO_3 , 1,4-Dioxan, 100%; für **166**: NaOH, Boc_2O , 1,4-Dioxan, RT, 83%; (iii) Für **153**: Piv_2O , Et_3N , CH_2Cl_2 , RT b) TMSEOH, DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 60%; Für **166**: a) DCC, TMSEOH, CuI, RT, 100%; b) **166**, THF, RF, 43%.

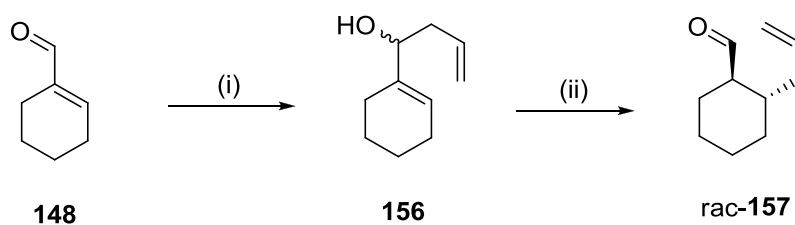
Die Fmoc-Entschützung zu **154** erfolgte wie beim Benzylester **142** des Ornithins nach der Vorschrift von BUSCHAUER *et al.* in einer Ausbeute von 76% (Schema 41).^[75] Die säulenchromatographische Aufreinigung erwies sich hier aufgrund von Trennproblemen als nicht optimal. Deswegen wurde die Fmoc-Schutzgruppe durch eine Boc-Schutzgruppe ersetzt. Die Darstellung von α -Boc- ω -Cbz-ornithin (**166**) verlief in 83%iger Ausbeute. Nach Veresterung mit TMSEOH zu Ester **167** konnte zum Aminoester **154** in quantitativer Ausbeute entschützt werden. Hier war keine säulenchromatographische Aufreinigung mehr notwendig. Die Cyclisierung zum Tetramat **155** nach SCHOBERT *et al.* konnte auf eine Ausbeute von 79% gesteigert werden.^[85] Nach Hydrogenolyse der Cbz-Schutzgruppe nach BERGMANN *et al.* wurde Aminotetramat **139** in 85% Ausbeute erhalten.^[86]



Schema 41: Synthese von TMSE-Tetramat **139**. Reagenzien und Bedingungen: (i) für **153**: 20% Piperidin/ CH_2Cl_2 , 0°C , 76%; für **167**: a) $\text{HCl}/1,4\text{-Dioxan}$ (4 M), b) $\text{NaCO}_3\text{-Lsg}$, 100%; (ii) Ph_3PCCO (**24**), THF, RF, 79%; (iii) H_2 , Pd/C, MeOH, 1 atm, RT, 85%.

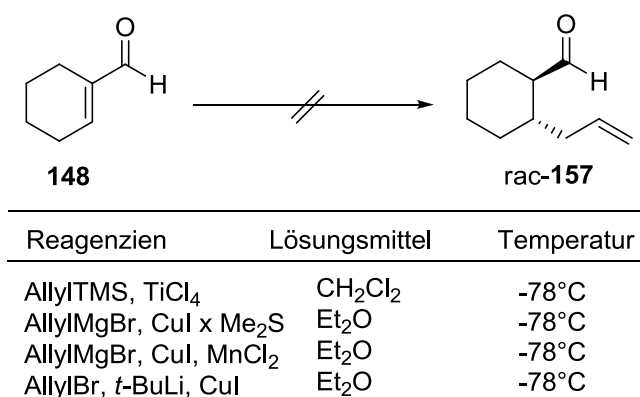
2.2.4 Synthese des Dialdehydbausteins **138**

Enal **148** konnte nach dem Protokoll von TSUJI *et al.* in einer 1,2-Addition in 84% Ausbeute umgesetzt werden.^[87] Der erhaltene Alkohol **156** unterlag jedoch nicht der von TSUJI *et al.* beschriebenen anionenbeschleunigten OXY-COPE-Umlagerung durch Zusatz von Kaliumhydrid.^[87] Es war nötig Kronenether zuzusetzen, um die Löslichkeit des Kaliumhydrids soweit zu erhöhen, um eine Reaktion zu initiieren (Schema 42).^[88]



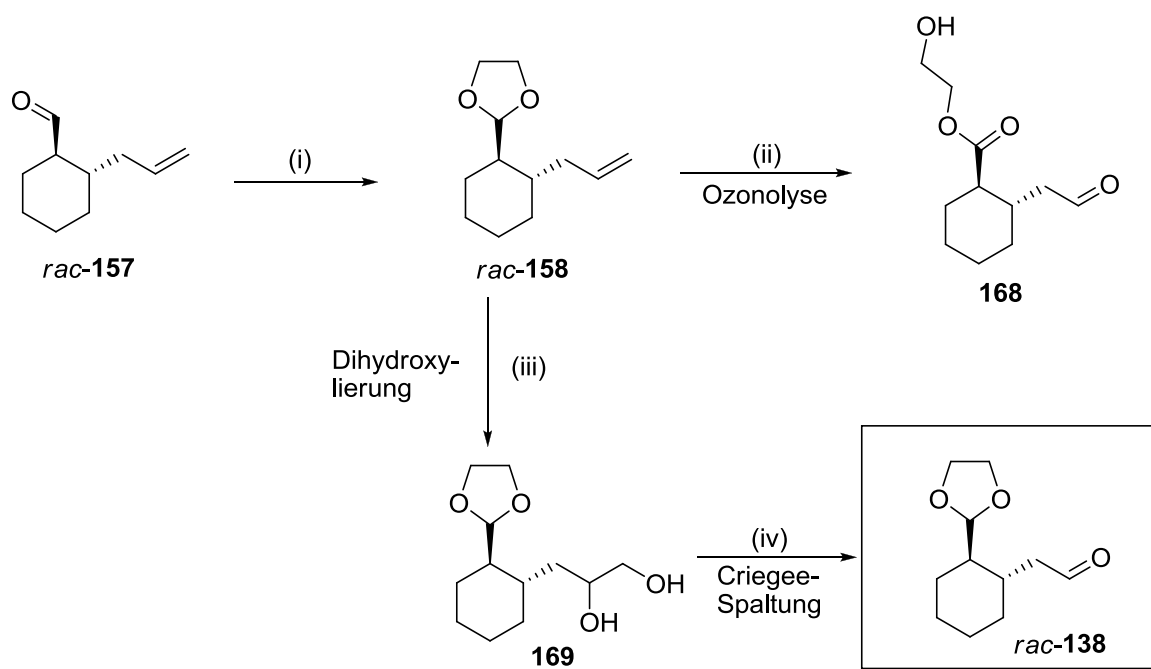
Schema 42: Synthese von 2-Allyl-cyclohexan-carbaldehyd (**rac-157**). Reagenzien und Bedingungen: (i) 1 M AllylMgBr, Et_2O , -78°C , 84%; (ii) 18-c-6, THF, KH, RT, 52%.

Die anionenbeschleunigte OXY-COPE-Umlagerung lieferte 52% Ausbeute an Aldehyd *rac*-**157**. Das basische Milieu der anionischen OXY-COPE-Umlagerung führte gleichzeitig zur *cis-trans*-Isomerisierung wodurch nur das erwünschte *trans*-Isomer erhalten wurde. Konjugierte Additionsversuche an **148** um Aldehyd **157** direkt zu erzeugen schlugen auch hier fehl.^{[89], [90], [82], [83]} Es wurde niemals die gewünschte Verbindung **157** erhalten, teilweise jedoch das 1,2-Additionsprodukt (Schema 43). Weitere Versuche wurden unterlassen, da sich Aldehyd **157** bereits über die anionische OXY-COPE-Strategie aufbauen ließ. Die Versuche stärkten jedoch die Beobachtungen aus Kapitel 2.3.2 wonach sich schlussfolgern lässt, dass konjugierte Additionen an Cyclohexencarbaldehyd **148** nicht ohne weiteres möglich sind.



Schema 43: Übersicht der Versuche zur Cuprataddition zu *rac*-**157**.

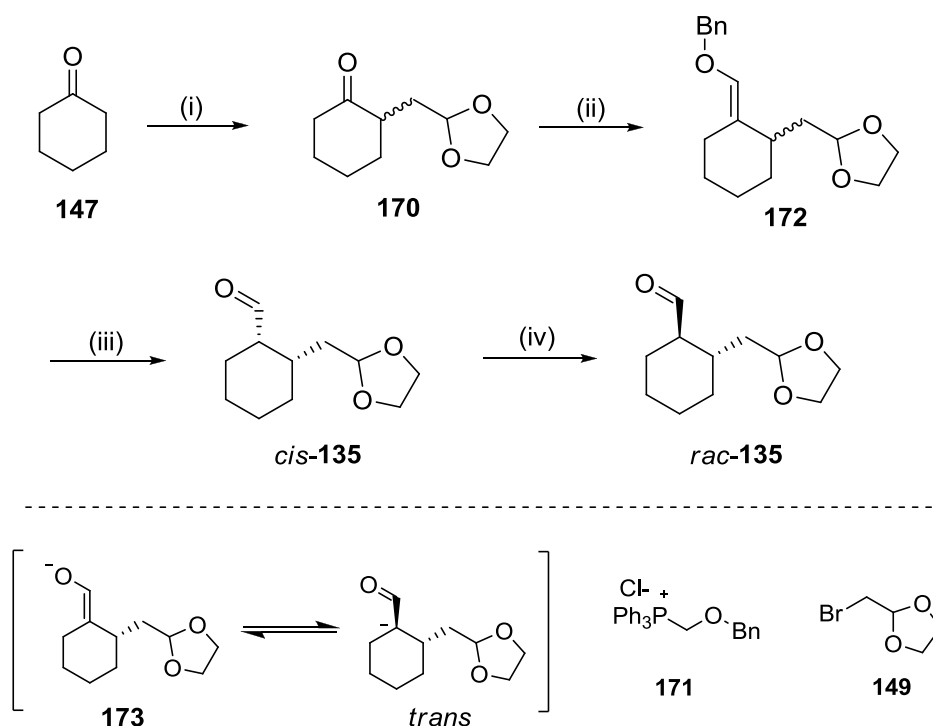
Anschließend konnte Aldehyd *rac*-**157** mit Ethylenglykol und PPTS in Benzol am Wasserabscheider zum Dioxolan *rac*-**158** geschützt werden.^[91] Eine Ozonolyse des Dioxolans lieferte jedoch nicht den gewünschten Aldehyd *rac*-**138** sondern den Glycolester **168**.^[92] Die Oxidation von Acetalen durch Ozon ist in der Literatur bereits bekannt.^[93] Auch eine Periodatspaltung nach LEMIEUX-JOHNSON führte nicht zur gewünschten Verbindung.^[94] Allerdings konnte Dioxolan *rac*-**158** mit Kaliumosmat zu Glycol **169** in 72%iger Ausbeute erst dihydroxyliert und anschließend nach CRIEGEE mit Blei(IV)acetat in 92%iger Ausbeute gespalten werden.^{[95], [96]} In dem Protokoll für die Dihydroxylierung wurde polymergebundenes Osmiumtetroxid verwendet, welche in dieser Arbeit durch ungebundenes Osmiumtetroxid ersetzt wurde (Schema 44).



Schema 44: Synthese von Dialdehyd *rac*-138. Reagenzien und Bedingungen: (i) Ethylenglycol, PPTS, Benzol, RF, 86%. (ii) a) O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C ; b) Me_2S , CH_2Cl_2 , 49%; (iii) a) $\text{K}_2\text{OsO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$, *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid, Aceton/ H_2O , 0°C ; b) NaSO_3 , Aceton/ H_2O , RT, 72%; (iv) $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_4$, CH_2Cl_2 , RT, 92%.

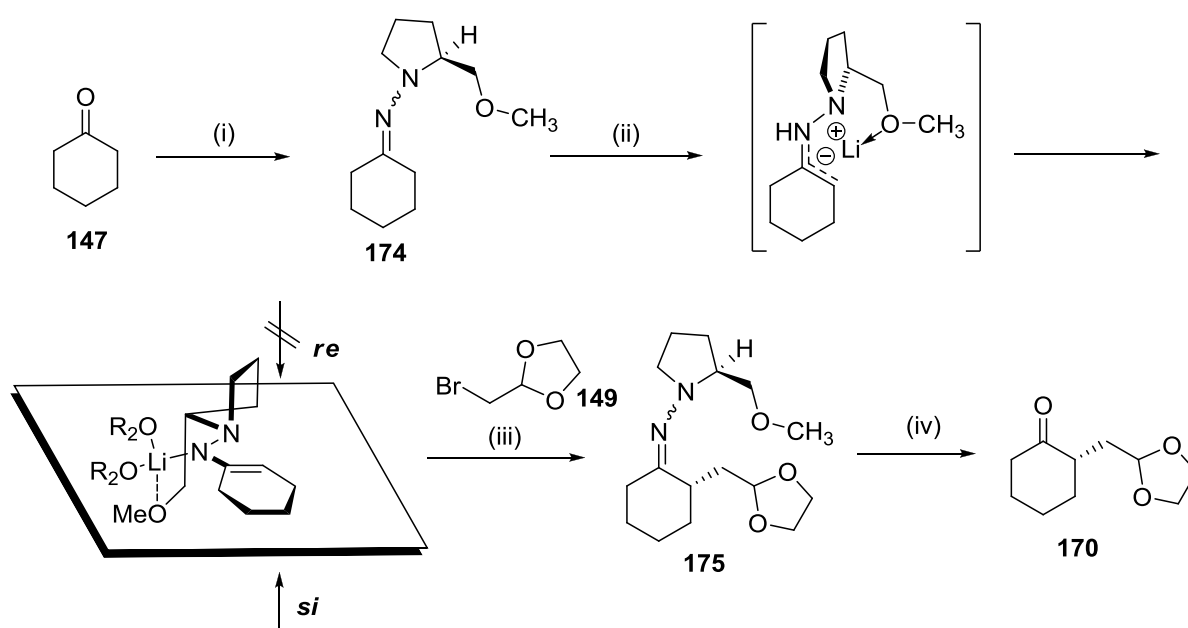
2.2.5 Strategie zum stereoselektiven Aufbau der Aldehyde 138 und 135

Aufgrund der nicht durchführbaren konjugierten Addition an den Enal **148** und somit der nicht durchführbaren Synthese von Dialdehyd **135** wurde nach einer neuen Strategie gesucht, welche aber gleichzeitig auch einen stereoselektiven Aufbau ermöglichen sollte. Die alternative Strategie sollte ebenso recht zügig zu Dialdehyd **135** führen. Dafür sollte Cyclohexanon (**147**) in α -Position mit 2-(Bromomethyl)-1,3-dioxolan (**149**) zu 2-((1,3-Dioxolan-2-yl)methyl)cyclohexanon (**170**) alkyliert und anschließend über eine WITTIG-Reaktion mit dem Ylid aus Phosphoniumchlorid **171** zu Enolat **172** alkenyliert werden (Schema 45). Somit liegen beide Aldehydfunktionalitäten orthogonal geschützt vor. Als hydrogenolyseempfindlicher Enoether und als säureempfindliches Dioxolan. Nach Hydrogenolyse mit anschließender Isomerisierung von dem racemischen *cis*-**135** über das Enolat **173** sollte sich somit der *trans*-konfigurierte Dialdehydbaustein *rac*-**135** darstellen lassen.



Schema 45: Synthesepfad für Dialdehyd *rac*-**135**. Reagenzien und Bedingungen: (i) 2.5 M BuLi, 2-(Bromomethyl)-1,3-dioxolan (**149**), THF, RT; (ii) a) **171**, 2.5 M BuLi, THF, -78° ; b) **170**, THF, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow$ RT; (iii) H_2 , Pd/C, MeOH, RT; (iv) NaOH, MeOH/ H_2O , RT;

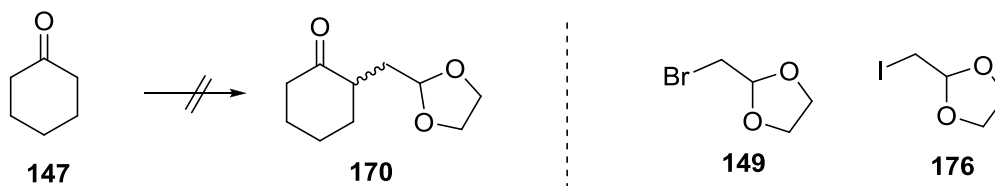
Interessant ist diese Strategie eben auch, da sie die Grundlagen für einen asymmetrischen Aufbau des Dialdehydbausteins **135** liefert, insbesondere auch deshalb, um später den für die Discodermid-Synthese notwendigen tricyclischen Dialdehyd asymmetrisch zu funktionalisieren. Im Falle der α -Alkylierung mit 2-(Bromomethyl)-1,3-dioxolan **149** sei die asymmetrische Strategie in Schema 46 dargestellt. Cyclohexanon (**147**) wird über das SAMP-Hydrazon **174** zu **175** alkyliert. Die erzeugten Diastereomere von **175** sollten sich chromatographisch auftrennen lassen. Erzeugt wird hierbei die durch Discodermid vorgegebene Stereochemie der Alkylkette des alkylierten Cyclohexanons **170**. Womit diese eindeutig definiert vorliegt. Nach darauffolgender WITTIG-Reaktion und Hydrogenolyse des entsprechenden Enolethers nach der in Schema 45 dargestellten Strategie kann dieses bei *cis*-Konfiguration zum *trans*-Isomer über das Enol- oder Enolat-Tautomer analog zu der Strategie für den racemischen Baustein isomerisiert werden. Durch die vorbestimmte Einführung der Alkylseitenkette über die SAMP-Strategie wird ausschließlich ein genau definiertes *trans*-Isomer erhalten. [97]. [98]



Schema 46: Prinzipielle Synthesestrategie zum stereoselektiven Aufbau von Cyclohexanon **170**. Reagenzien und Bedingungen: (i) SAMP, PPTS, Toluol, RF; (ii) LDA, THF, 0 °C; (iii) 2-(Bromomethyl)-1,3-dioxolan (**149**), THF, 0°C → RT; (iv) a) CH₃I, CH₂Cl₂, RT; b) 3 N Salzsäure, *n*-Pentan.

Anzumerken ist hier, dass sich eine Ozonolyse zur Abspaltung des SAMP-Auxiliars bereits aufgrund der Oxidation des Dioxolans als nicht geeignet herausgestellt hat. Geeignet scheint aber die von ENDERS beschriebene Methylierung des Auxiliars mit Methyljodid bei 60°C und anschließender saurer Hydrolyse in einem Zweiphasensystem zu sein. Es wird das methylierte Auxiliar hierbei in 3 N Salzsäure umgesetzt und für 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit *n*-Pentan überschichtet und erneut 30 min gerührt. Danach liegt das freie Keton in der *n*-Pentanphase vor.^[97] Laut Erfahrung dauert die Hydrolyse eines Dioxolans ausreichend länger (1.5 h bis 3 h AcOH/H₂O in der Siedehitze). CLIVE *et al.* beschreiben die salzsaure Hydrolyse bei Raumtemperatur in einem Zweiphasengemisch als eine 23 Stunden andauernde Reaktion.^[99] Somit sollte sich das Hydrazone in Gegenwart eines Dioxolans selektiv hydrolysieren lassen.

2.2.6 Untersuchungen zur Darstellung des Aldehyds *rac*-135



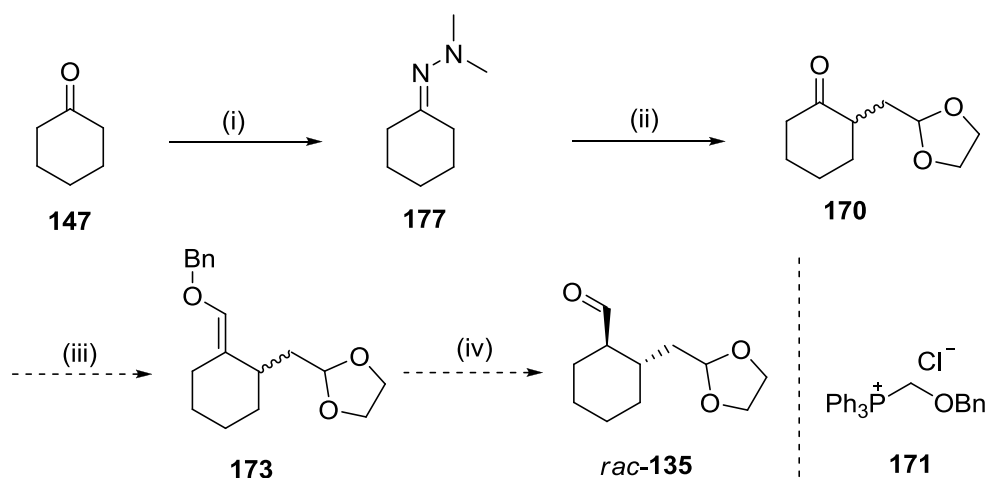
Schema 47: α -Alkylierungsversuche zu **170** von Cyclohexanon mit 2-(Bromomethyl)-1,3-dioxolan (**149**) und 2-(Iodomethyl)-1,3-dioxolan (**176**).

Unter meiner Betreuung hat ROBERT HAASE während seiner Bachelorarbeit an α -Alkylierungen von Cyclohexanon gearbeitet (Schema 47).^[80] Verwendet wurden als Alkylantien das Bromid **149** sowie das Iodid **176**. 2-(Iodomethyl)-1,3-dioxolan (**176**) konnte über eine FINKELSTEIN-Reaktion aus 2-(Bromo-methyl)-1,3-dioxolan (**149**) dargestellt werden.^[100] Keine der durchgeführten Reaktionen zu Verbindung **170** führten während dieser Arbeit zum Erfolg. Es gab hinsichtlich der Alkylierungen mit Bromid **149** sowie Iodid **176** so gut wie keine Literatur. In Tabelle 1 ist eine Auswahl der durchgeführten Alkylierungsansätze beschrieben.

Tabelle 1: Darstellung einiger Versuche zur α -Alkylierung von Cyclohexanon.

Exp.	Base	Alkylants	Solvens	Bedingungen	Zeit
1	NaNH ₂	149	THF	RF	16 h
2	LiHDMS	149	DMF/THF	0°C→RT	2,5 h
3	LiHMDS	176	DMF	RF	4,5 h
4	NaHMDS	176	Et ₂ O	RT	3 h
5	NaHMDS	176	THF	RT	16 h
6	KH	149	THF	RT	5,5 h
7	LDA	176	THF	RT	5 d
8	KH	149	THF	RT	2 h
9	KH	149	THF	70 °C	2 h

Das Phosphoniumsalz für die anschließende WITTIG-Olefinierung, das (Benzyloxymethyl)-triphenylphosphoniumchlorid (**171**) konnte aus Chloromethoxymethylbenzol und Triphenylphosphin durch Kochen in Benzol in 45% Ausbeute erhalten werden.^[101] Für weitere Informationen siehe Schema 6.3.6 im experimentellen Teil dieser Arbeit. Als erfolgsversprechend schien jedoch die von CONOLE *et al.* beschriebene Alkylierung von Cyclopentanone über ein Hydrazone.^[102] Das Dimethylhydrazone **177** konnte in 98% aus Dimethylhydrazin und Cyclohexanon erhalten werden.^[103] Die darauffolgende Alkylierung verlief mit 2-(Brommethyl)-1,3-dioxolan (**149**) in 3%iger Ausbeute sowie mit 2-(Iodomethyl)-1,3-dioxolan (**176**) in einer Ausbeute von 12% (Schema 48). Die Ausbeute liegt in der Literatur mit 25% unter Verwendung des Bromids deutlich höher als die hier erreichte. Aufgrund der niedrigen Ausbeute an Verbindung **170** und da der Aldehyd **138** für die Kupplung mit dem Tetramat aus der ersten Synthesestrategie bereits fertig war wurde die Arbeit für den Dialdehyd **135** eingestellt. Auch Dialdehyd **138** weist dieselbe Kettenlänge auf und konnte so als Modell für Kupplungsversuche dienen.

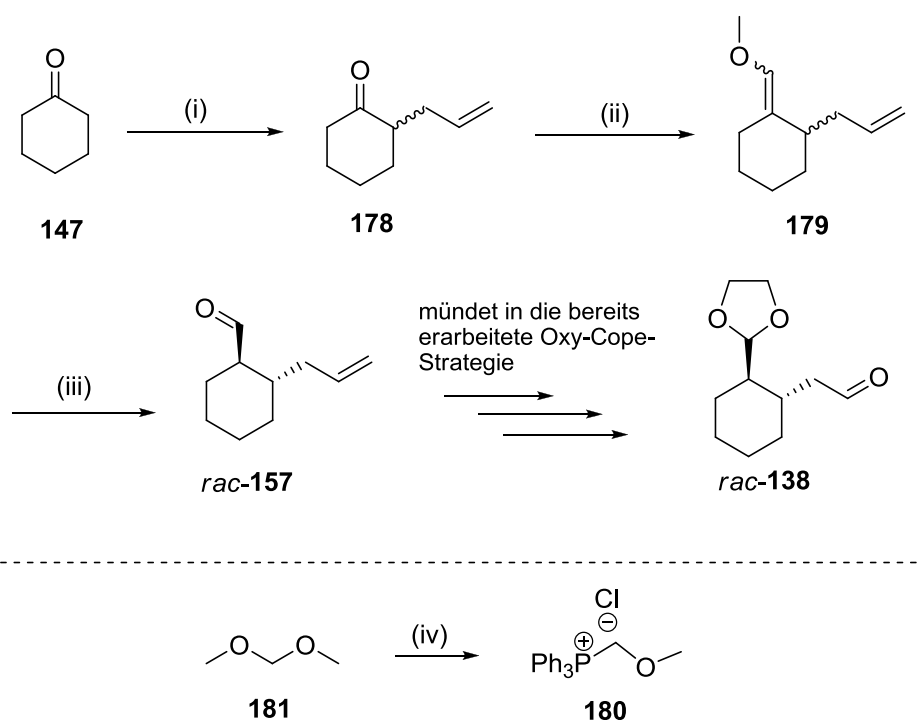


Schema 48: Durchgeführte Stufen zur Entwicklung des stereoselektiven Aufbaus von Dialdehyd *rac*-**135**.

Reagenzien und Bedingungen: (i) *N,N*-Dimethylhydrazin, Benzol, RF, 98%; (i) a) 2.5 M *n*-BuLi, 2-(Iodomethyl)-1,3-dioxolan (**176**), THF, RT; b) L(+)-Weinsäure, RT, 12%; (iii) **171**, 2.5 M *n*-BuLi, THF, 0°C; (iv) H₂, Pd/C, THF.

Parallel zu den Untersuchungen zum stereoselektiven Aufbau von Dialdehyd **135** wurde untersucht, ob es auch möglich ist, den Aldehyd **138** der ersten Synthesestrategie hinsichtlich der Strategie aus Schema 45 und Schema 46 aufzubauen, um so einen stereoselektiven Zugang zu ermöglichen (Schema 49). In der Tat konnte Dialdehydbaustein **138** nach dieser Strategie aufgebaut werden indem im ersten Schritt Cyclohexanon mit Allylbromid zu Allylcyclohexanon **178** α -alkyliert wurde.^[97]

Alkenylierung zu dem Methylenolether **179** war durch WITTIG-Reaktion mit dem LEVINE's Reagenz (**180**) möglich. ^{[104], [105]} Das LEVINE's Reagenz ließ sich nach HÄUSER aus Dimethoxymethan (**181**) und nach MORITA aus α -Chlorameisensäuremethylester darstellen. ^{[106], [107]} Der Zugang mittels Dimethoxymethan ist in diesem Fall jedoch zu bevorzugen, da er deutlich kostengünstiger und skalierbarer ist. Als Nachteil sei aufzuführen, dass dieser Zugang auch wesentlich länger dauert. Eine saure Hydrolyse des Methylenolats nach HIRSCH *et al.* und gleichzeitige Isomerisierung ins *trans*-Isomer über den Enol lieferte anschließend den bereits in der HENRY-NEF-OXY-COPE Route (Schema 42) beschriebenen Aldehyd **157**. ^[108] Es hat sich gezeigt, dass die Isomerisierung über das entsprechende Enol im sauren Milieu viel sanfter ist, als die von HIRSCH beschriebene basische Isomerisierung. Ein weiterer Vorteil war, dass es keiner zwischenzeitlichen Aufarbeitung erforderte. Die weiteren Schritte sind dieselben, welche bereits für den Dialdehyd in Schema 44 beschrieben wurden.

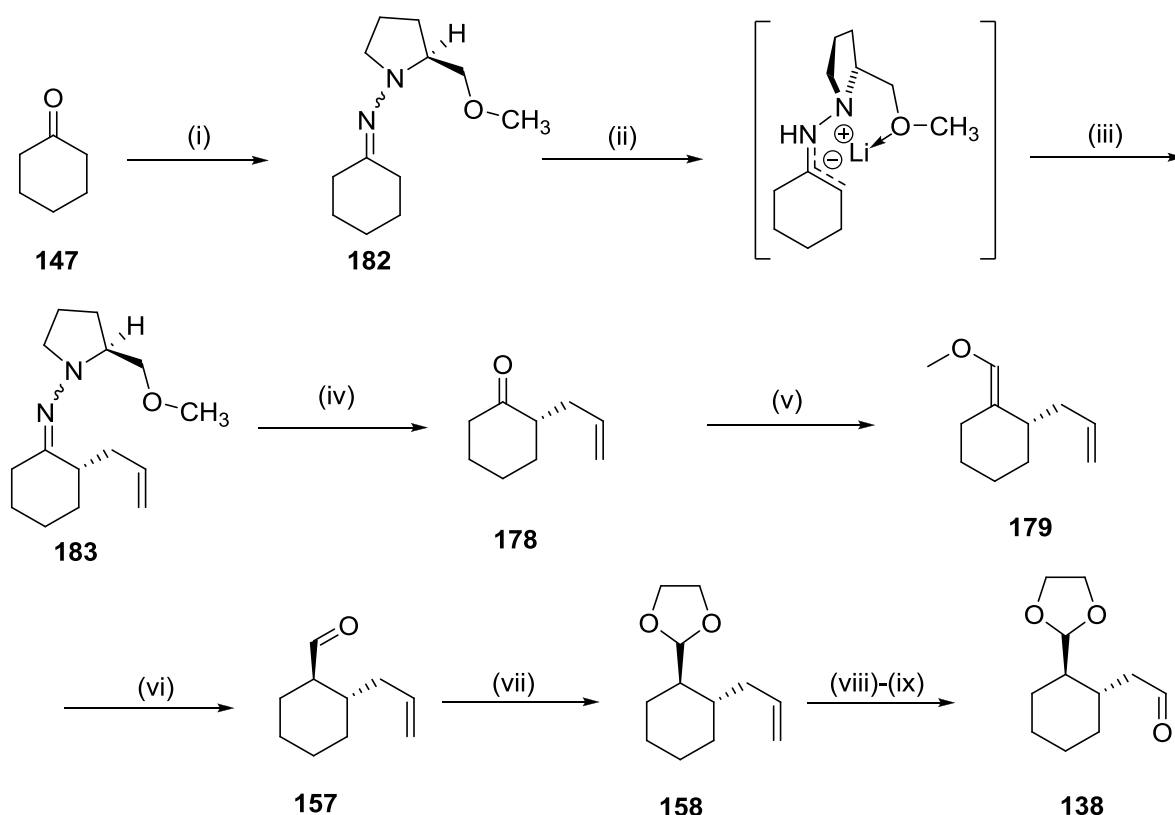


Schema 49: Durchgeführte Stufen zur Entwicklung des stereoselektiven Aufbaus von Dialdehyd **138**.

Reagenzien und Bedingungen: (i) a) NaNH₂, Diethylether, RT; b) Allylbromid, Diethylether, RT, 46%; : (ii) a) **180**, 2.5 M *n*-BuLi, THF, 0°C; b) **178**, THF, 70%; (iii) 2 N HCl, THF, RT, 46%; (iv) AcCl, CH₂(CH₃O)₂, RT, 93%.

Somit liefert diese Synthese den Grundstein für einen stereoselektiven Zugang zu Aldehyd **138**. Aus Zeitgründen wurde dieser jedoch nicht mehr untersucht, lässt sich jedoch nach Literatur von ENDERS

et al. als durchführbar belegen (Schema 50). ENDERS *et al.* beschreiben die Umsetzung von Cyclohexanon (**147**) zu dem Hydrazone **182** und dessen Alkylierung zu **182** in seiner Veröffentlichung zu SAMP bzw. RAMP-vermittelten α -Alkylierungen.^[97] Nach Abspaltung des SAMP Auxiliars mit Methyljodid und Hydrolyse erhielten ENDERS *et al.* einen *ee* von 75% was einen Enantiomerenverhältnis von 87.5% zu 12.5% entspricht. Die Diastereomere von α -Allylhydrazone **183** sollten sich auch hier säulenchromatographisch an Kieselgel aufreinigen lassen. Die folgenden Stufen von **178** zu dem einfach geschützten Dialdehyd **138** wurden in dieser Arbeit bereits zuvor beschrieben.

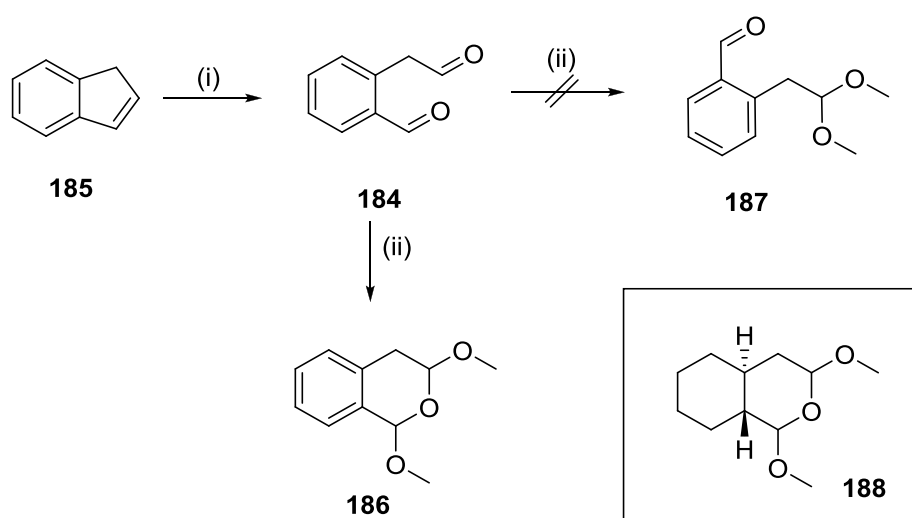


Schema 50: Synthesepfad für stereoselektiven Aufbau Dialdehyd **138** mittels etablierter Methoden.

Reagenzien und Bedingungen: (i) SAMP, PPTS, Toluol, RF; (ii) LDA, THF, 0°C; (iii) AllylBr, THF, -90°C; (iv) a) CH₃I, CH₂Cl₂, 60 °C; b) 3 N Salzsäure, *n*-Pentan; (v) a) Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid **180**, 2.5 M *n*-BuLi, THF, 0°C; b) **178**, THF, 0°C; (vi) 2 N Salzsäure, THF, RT; (vii) Ethylenglycol, PPTS, Benzol, RF; (viii) a) K₂OsO₄ x 2 H₂O, *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid, Aceton/H₂O, 0°C; b) NaSO₃, Aceton/H₂O, RT; (ix) Pb(CH₃COO)₄, CH₂Cl₂, RT.

2.2.7 Umschützungsversuche sowie Wahl der Schutzgruppe für die Dialdehydbausteine

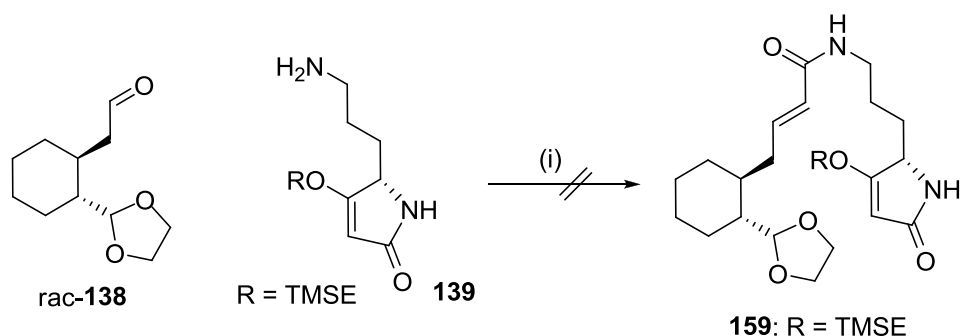
Umschutzungsversuche von Aldehyd **138** zu Aldehyd **135** blieben erfolglos. Es wurde versucht über ein Dithian umzuschützen, was zu einem Gemisch an unterschiedlichsten Verbindungen führte.^[109] Auf einen Versuch, den Aldehyd **138** als Dimethylacetal anstatt als Dioxolan zu schützen, wurde verzichtet, da sich gezeigt hat, dass der Dialdehyd **184** aus der Ozonolyse von Inden (**185**), falls mit 2,2-Dimethoxypropan umgesetzt, zu Dimethoxychroman **186** führte. Ebenso würde der monogeschützte Dialdehyd reagieren wenn er Säure ausgesetzt werden würde. Die Gefahr einer Bildung von 2,6-Dimethoxytetrahydropyran **188** sollte auch hier bestehen (Schema 51).^{[110], [111], [112]}



Schema 51: Syntheseversuch eines Modellaldehyds aus Inden (**185**) und aufgetretene Probleme. Reagenzien und Bedingungen: (i) a) O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C ; b) Me_2S , CH_2Cl_2 , 49%; (ii) 2,2-Dimethoxypropan, PPTS, RT, 38%.

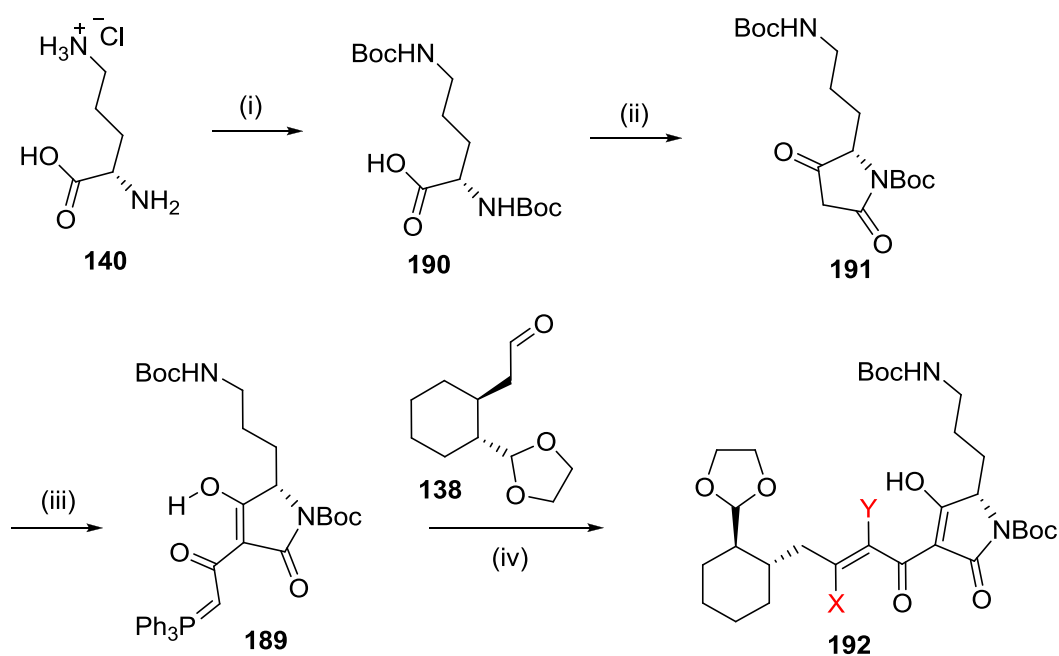
2.4 Kupplung der Bausteine

Für die Kupplung von *rac*-**138** mit **139** wurde nach dem Protokoll von SCHOBERT *et al.* gearbeitet.^[70] Es wurde versucht, sowohl das Aminotetramat **139** bei Raumtemperatur an das Ketenylidetriphenylphosphan (**24**) zu addieren als auch durch Erhöhung der Temperatur. Jegliche Versuche führten jedoch nicht zu dem gewünschten Ergebnis, da sich das Tetramat (**139**) bei Raumtemperatur nicht addierte, aber in der Hitze einer Zersetzung unterlag, womit auch keine Edukte rückisoliert werden konnten. Es ist bekannt, dass Ornithinester zur Selbstkondensation neigen und deswegen auch eine Polymerisationsneigung nicht ausgeschlossen werden kann.^[113]



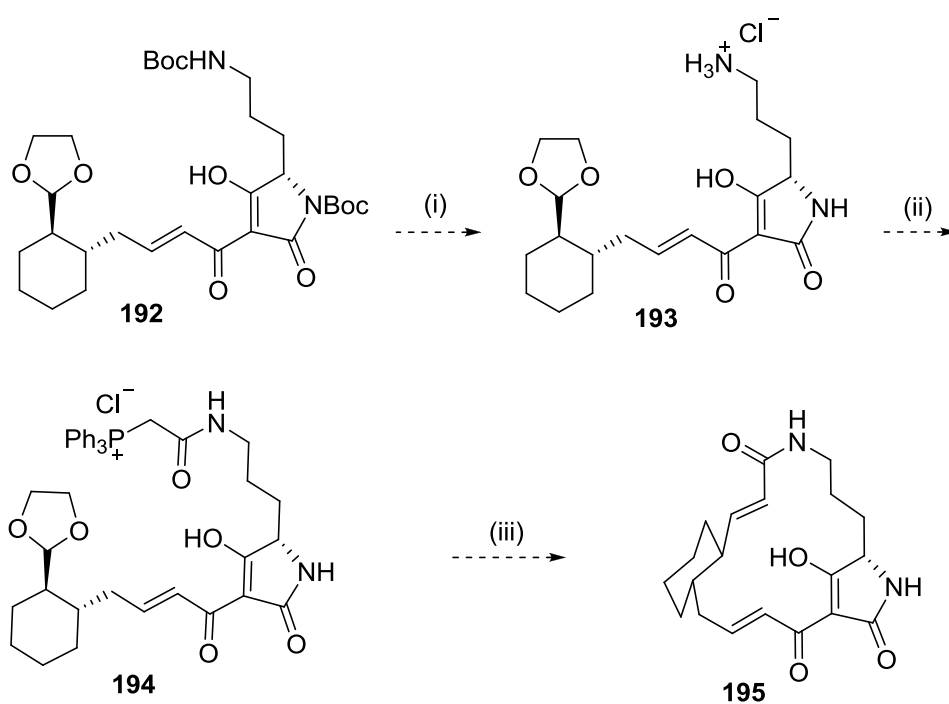
Schema 52: Syntheseversuch der Kupplung von Dialdehyd *rac*-**138** und Tetramat **139**. Reagenzien und Bedingungen: (i) Ph₃PCCO (**24**), THF, RT → RF.

Anschließend wurde der Fokus auf die zweite Synthesestrategie (Syntheseplan 1, Kap. 2.2, Schema 31) gesetzt. Die Synthese des dafür benötigten 3-Acyllylids **189** konnte im Zuge der Untersuchungen deutlich optimiert werden (Schema 53). Dazu wurde L-Ornithin in 95%iger Ausbeute zu **190** *bis*-Boc geschützt und anschließend nach TØNDER *et al.* mittels Meldrumsäure und EDC x HCl in 98% zur Tetramsäure **191** cyclisiert.^{[114], [115]} Der Umsatz zu 3-Acyllylid **189** verlief quantitativ. Die von SCHOBERT *et al.* beschriebene WITTIG-Olefinierung (Kap. 1.3.4) lieferte hierbei nach Reinigung des Rohproduktes mittels präparativer HPLC lediglich 20% an Produkt **192**. Aufgrund des fehlenden Aldehyds **135** wurde für erste Kupplungsversuche Aldehyd **138** aufgrund derselben Kettenlänge verwendet. Im ¹H-NMR Spektrum des Produktes fand sich wie bereits erwartet eine Kopplung der Protonen x und y von ³J_{HH} = 16.0 Hz, welche eindeutig auf eine *trans*-Konfiguration hindeutet (Schema 53).



Schema 53: Synthese des Diboc-3-Acyllylides **189** und dessen Kupplung mit Dialdehyd **138**. Reagenzien und Bedingungen: (i) NaOH, Boc₂O, 1,4-Dioxan/H₂O, RT, 95%; (ii) a) Meldrumsäure, DMAP, CH₂Cl₂, RT → 0 °C; b) **190**, EDC x HCl, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 98%. (iii) Ph₃PCCO (**24**), THF, RT, 100%; (iv) a) KO^tBu, THF, RT, 20 min; b) RCHO **138**, THF, RT, 20%.

Ausstehende Schritte zum Macrolactam **195** sind nur noch die Entschützung zum Ammoniumchlorid **193** und die anschließende Addition ans Ketenylidentriphenylphosphoran (**24**) zu Phosphoniumchlorid **194**, welches sich in einem Zweiphasensystem aus Toluol und Puffermedium nach Entschützung des Aldehyds zu Modell **195** cyclisieren lassen sollte. (Schema 54)



Schema 54: Ausstehende Syntheseschritte zu Modell **195**. Reagenzien: (i) 4 M HCl/Dioxan, Dioxan, RT; (ii) Ph_3PCCO (**24**), THF, RF; (iii) a) 2 M Salzsäure, THF, RT; b) Puffer, pH = 8, Toluol/ H_2O .

3 Synthese von Methiosetin und TA-289

3.1 Vorkommen, Struktur und Wirkung von Methiosetin und TA-289

HERATH *et al.* beschrieben die Isolierung der bis dahin unbekannten Decalinoyltetramsäure Methiosetin (**196**) aus dem tropischen Rußpilz *Capnodium* sp. im Jahr 2012.^[116] Methiosetin zeigt eine schwache Aktivität gegen *Staphylococcus aureus* (MIC 256 µg/mL) und eine etwas bessere gegen *Haemophilus influenzae* (MIC 32 µg/mL). Die Isolierung aus dem Pilz *Fusarium* sp. und die Strukturaufklärung von TA-289 (**197**) wurden 2013 von ATKINSON *et al.* beschrieben.^[117] Es zeigt pH-Wert abhängige cytotoxische Effekte gegenüber *Saccharomyces cerevisiae*. Interessant erscheinen Decalinoyltetramsäuren nicht ausschließlich aufgrund ihrer antibakteriellen und cytotoxischen Aktivität sondern auch wegen ihrer HIV-1 Integrase Inhibitionsfähigkeit welche bereits für Equisetin (**10**) und Phomasetin (**198**) beschrieben wurde.^[118] Wie interessant Decalinoyltetramsäuren als derzeitige Zielmoleküle sind erkennt man an den kürzlich publizierten Totalsynthesen natürlicher sowie unnatürlicher Vertreter.^{[67], [68], [69], [70]}

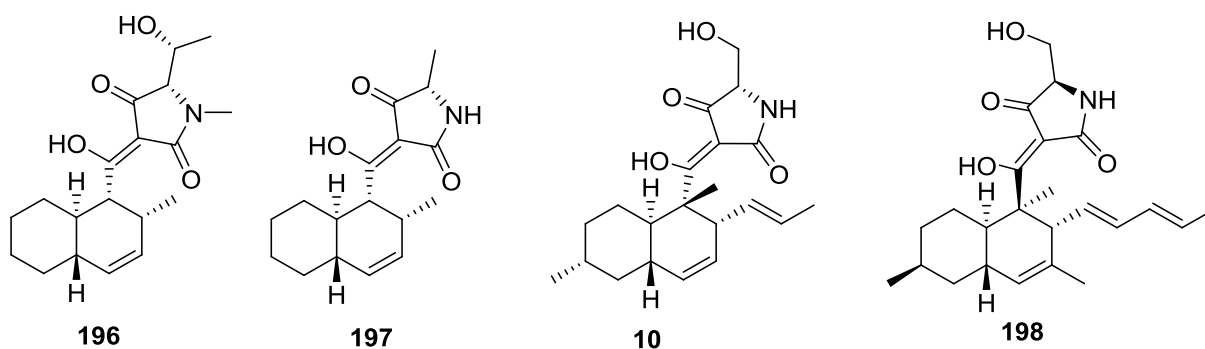
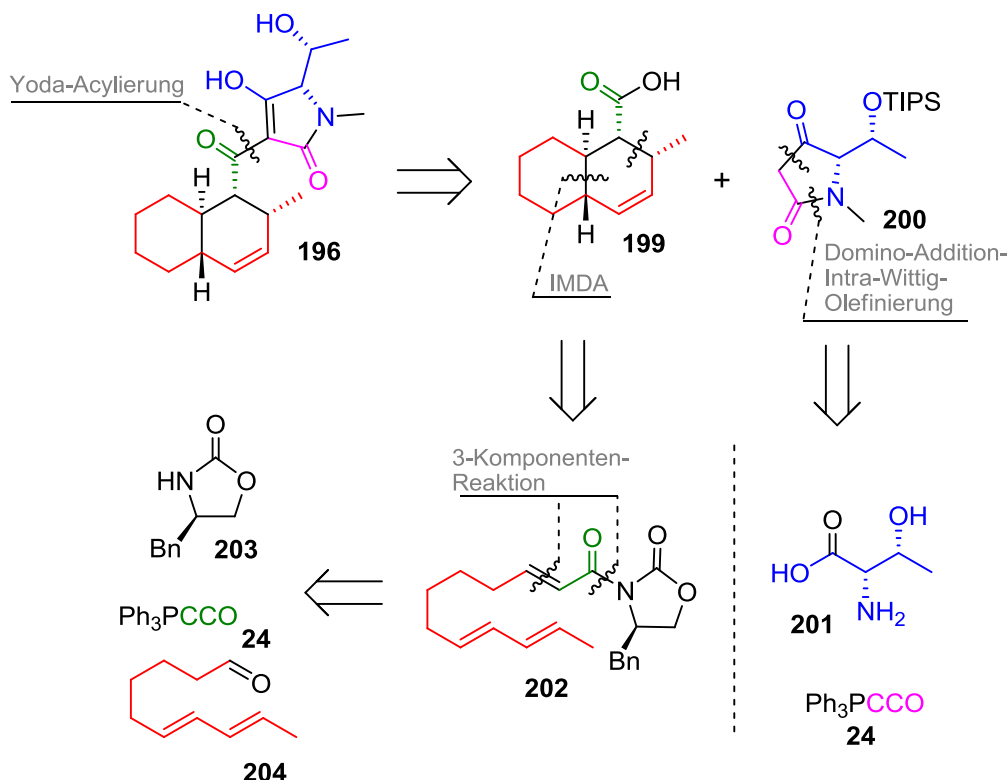


Abbildung 21: Strukturen von Methiosetin (**196**), TA-289 (**197**), Equisetin (**10**) und Phomasetin (**198**).

3.2 Zielsetzung und Synthesestrategie

Zu Beginn ist zu erwähnen, dass auch dieses Projekt in einer Kooperation bearbeitet wurde. Zusammen mit KARL KEMPF wurde an den Totalsynthesen von Methiosetin und TA-289 gearbeitet. In allen bereits bekannten Synthesen von Decalinoyltetramsäuren wurde die Tetramsäureeinheit erst zum Schluß nach LACEY-DIECKMANN aufgebaut (siehe Kap. 1.7). In dieser Arbeit sollte nicht auf die konventionelle Methodik zurückgegriffen, sondern versucht werden, über andere Methoden zur Darstellung von 3-Acyltetramsäuren auch Decalinoyltetramsäuren zu erzeugen. Somit bot sich für

Methiosetin eine YODA-Acylierung an, welche in der retrosynthetischen Analyse in Schema 55 dargestellt ist.

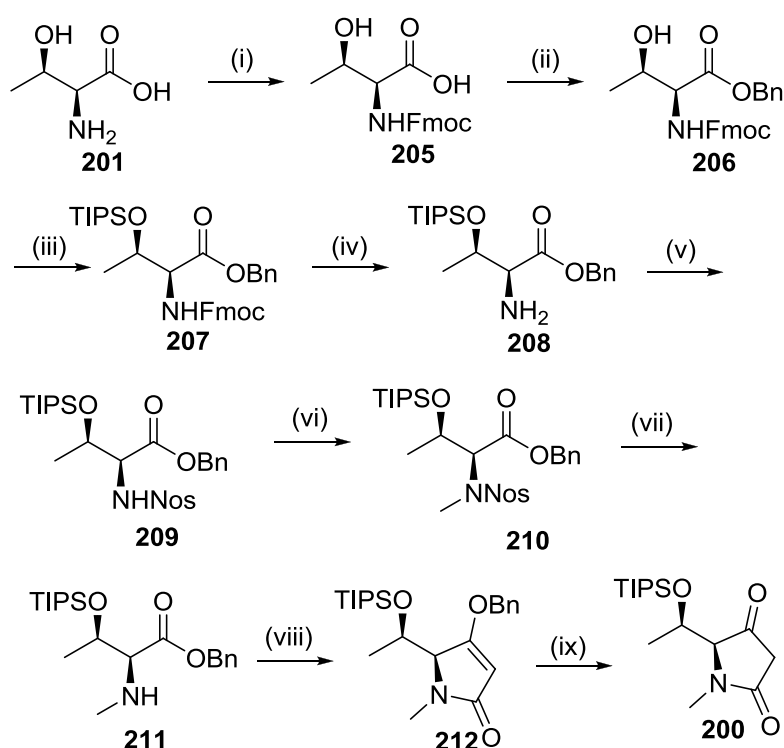


Schema 55: Aufbau von Methiosetin (**196**) durch YODA-Acylierung und die daraus resultierenden Bausteine.

Die YODA-Acylierung führt hierbei zuerst durch eine Kondensation der Decalinoylcarbonsäure **199** mit der Tetramsäure **200** zu dem entsprechenden 4-*O*-Acyltetramat und anschließender Umlagerung zur 3-Acyltetramsäure. Alternativ könnte auch die harschere JONES-Acylierung mit dem entsprechenden Carbonsäurechlorid der Säure **199** und der Tetramsäure **200** in BF_3 -Etherat möglich sein. Die Tetramsäure **200** lässt sich aus L-Threonin **201** sowie Ketenylidetriphenylphosphoran (**24**) synthetisieren. Für den Aufbau der Decalincarbonsäure **199** sollte eine IMDA-Reaktion von Trienoyloxazolidinon **202** durchgeführt werden. Diese könnte aus einer 3-Komponenten-Reaktion mit Evans-Auxiliar **203**, Ketenylidetriphenylphosphoran (**24**) und Decadienal **204** dargestellt werden.

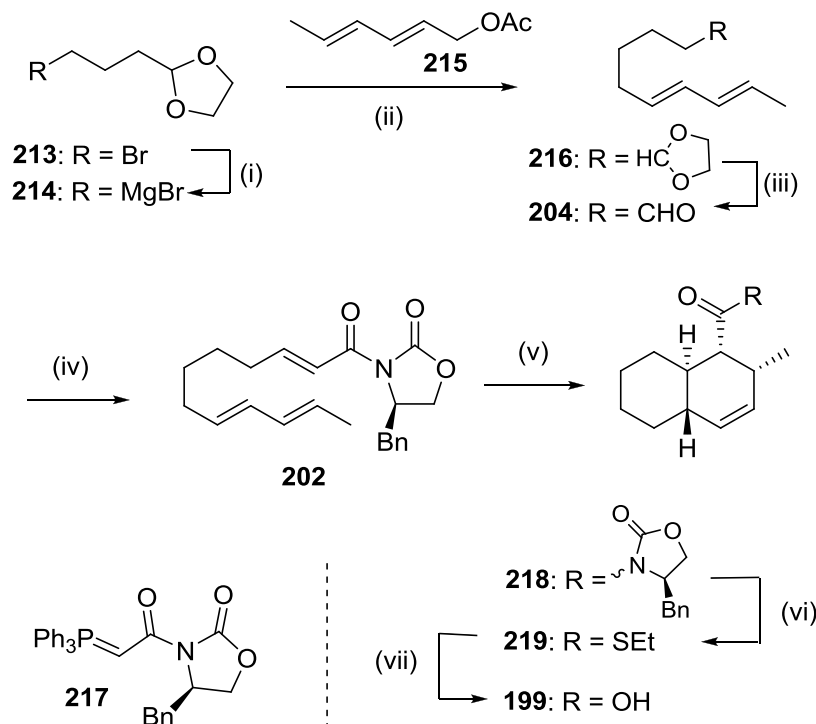
Die Tetramsäure **200** konnte ohne Probleme nach KEMPF *et al.* ausgehend von L-Threonin synthetisiert werden.^{[119], [120]} Anschließend sei die Synthese und die Durchführung kurz dargestellt. Im ersten Schritt wurde dabei L-Threonin **201** quantitativ zu **205** N^{α} -Fmoc-geschützt und anschließend in 85%iger Ausbeute mit Cäsiumcarbonat und Benzylbromid zu Benzylester **206** benzyliert. Die TIPS-Schutzung zu **205** erfolgte in 80%iger Ausbeute unter Verwendung von TIPS-Triflat. Nach Entfernen der Fmoc-Schutzgruppe mit Piperidin konnte der TIPS-geschützte Aminoester **208** in 65%

erhalten werden. Dieser wurde mit 2-Nosylchlorid in 99%iger Ausbeute nosyliert und nach Deprotonierung des entstandenen Nosylamids **209** mit Methyljodid zu *N*-Methylnosylamid **210** in 94%iger Ausbeute methyliert. Nach Thiolyse des Nosylates **210** mit Thiophenol wurde *O*-TIPS-*N*-methylbenzylthreoninat (**211**) in 70% erhalten. Dieses cyclisierte mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**24**) zu Benzyltetramat **212** in 62% Ausbeute und lag hier höher als in der Literatur. Nach Hydrogenolyse konnte die Tetramsäure **200** schließlich in 90% erhalten werden (Schema 56).



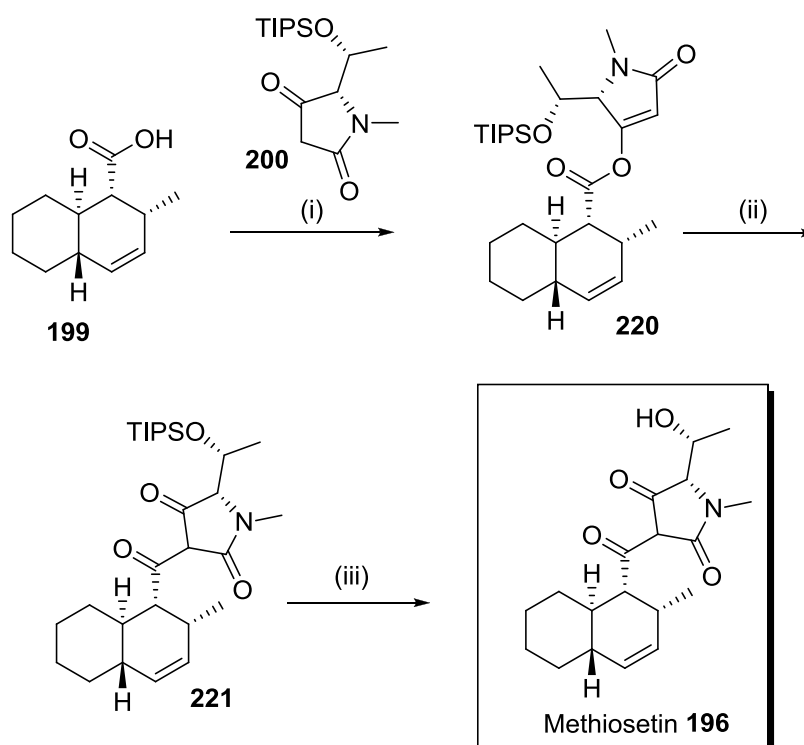
Schema 56: Synthese der Tetramsäure **200** nach KEMPF. Reagenzien und Bedingungen: (i) Fmoc-Suc, Dioxan, RT, 100%; (ii) (a) Cs₂CO₃, MeOH; (b) BnBr, DMF, RT, 85%; (iii) TIPSOTf, NEt₃, CH₂Cl₂, RT, 80%; (iv) Piperidin, CH₂Cl₂, 0 °C, 65%; (v) *o*-NosylCl, NEt₃, CH₂Cl₂, RT, 99%; (vi) MeI, K₂CO₃, DMF, RT, 94%; (vii) PhSH, K₂CO₃, DMF, RT, 70%; (viii) Ph₃PCCO, Toluol, RT, 62%; (ix) H₂, Pd/C, MeOH, 90%.

Die stereoselektive Synthese der Decalinoylcarbonsäure **199** wurde bereits 2003 von PAINTNER *et al.* das erste Mal beschrieben.^[121] Der für Methiosetin durchgeführte Zugang sollte sehr ähnlich zu der Synthese von PAINTNER erfolgen, im ersten Schritt über eine Kupfer vermittelte sp³-sp³-Kupplung des GRIGNARD-Reagenzes **214** mit Sorbinylacetat (**215**) und anschließender Entschützung des Dioxolans **216** zum Aldehyd **204**. Als Unterschied sollte in dieser Arbeit das Trien **202** über eine WITTIG-Olefinierung des Aldehyds **204** mit dem Ylid **216** dargestellt werden (Schema 57). Das Ylid lässt sich nach BOECKMANN *et al.* aus Ketenylidetriphenylphosphoran (**24**) und dem zugehörigen EVANS-Auxilliar erzeugen.^[122] Später soll auch untersucht werden in wie weit eine „3-Komponenten-Reaktion“ des Aldehyds **204** mit Evansauxiliar und Ketenylidetriphenylphosphoran (**24**) verwendet



Schema 57: Syntheseplan für Decalinoylcarbonsäure **199** orientiert an PAINTNER *et al.* Reagenzien und Bedingungen: (i) Mg, C₂H₄Br, **213**, THF, RT; (ii) **215**, Li₂CuCl₄, THF, −40 °C; (iii) AcOH, THF/H₂O, 90 °C; (iv) **217**, Toluol, 80°C; (v) 0.9 M Me₂AlCl in *n*-Hexan, CH₂Cl₂, −30 °C; (vi) NaSEt, THF, 0°C; (vii) AgNO₃, 1,4-Dioxan/H₂O, RF.

Die Carbonsäure **199** sollte anschließend mit der Tetramsäure **200** nach dem YODA-Protokoll zu 4-*O*-Acyltetramat **220** umgesetzt und anschließend mit Calciumchlorid und Triethylamin umgelagert werden (Schema 57).^[33] Das so erhaltene TIPS-geschützte Methiosetin **221** sollte anschließend mit HF zu Methiosetin **196** entschützbar sein (Schema 58).

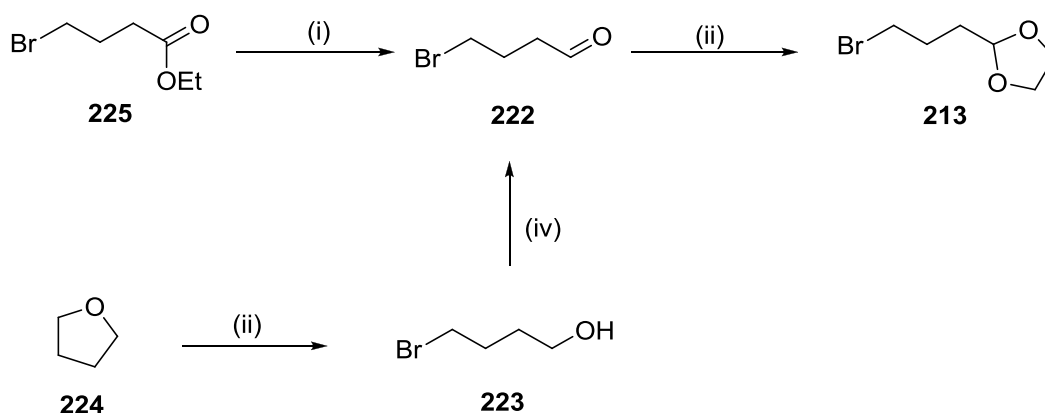


Schema 58: Synthesepfad für Methiosetin **196**. Reagenzien und Bedingungen: (i) EDC x HCl, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C; (ii) CaCl₂, Et₃N, CH₂Cl₂, RF; (iii) HF/Pyridin, THF, RT.

3.3 Synthese der Bausteine

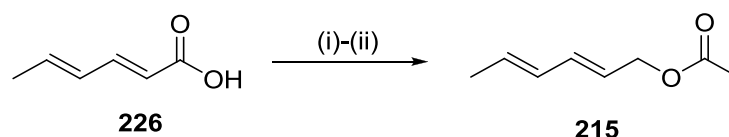
3.3.1 Synthese von Bromopropyl-1,3-dioxolan **213** und Sorbinylacetat (215)

Die Synthese der Tetramsäure **200** wurde bereits im Kapitel 3.2 beschrieben und konnte exakt nach Vorschrift erfolgen. Für die Decalincarbonsäure **199** mussten zuerst Vorstufen synthetisiert werden. Das für die Erzeugung des GRIGNARD-Reagenzes **214** benötigte Alkylbromid **213** konnte auf zwei Möglichkeiten dargestellt werden (Schema 59). Beide Synthesen führten über den ω -Bromaldehyd **222**, welcher anschließend mit Ethylenglycol zu **213** geschützt wurde. Erste Versuche, den für den ω -Bromaldehyd **222** benötigten Alkohol **223** der zweiten, unten in Schema 59 gezeigten Möglichkeit aus 1,4-Butandiol mit 47%iger Bromwasserstoffsäure darzustellen, missglückten. Es zeigte sich hierbei eine deutliche 1,4-Dibromid-Bildung. Einheitlicher verlief die Reaktion unter Ringöffnung von deutlich kostengünstigerem Tetrahydrofuran (**224**) mit 47%iger Bromwasserstoffsäure und konzentrierter Schwefelsäure. ^[124]



Schema 59: Synthese des geschützten Brombutanals **213**. Reagenzien und Bedingungen: (i) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78°C ; (ii) Ethylenglycol, *p*-TosOH, Benzol, RF, 68% über 2 Stufen. (iii) konz. H_2SO_4 , 48% HBr, THF, RF, 27%; (iv) PCC, MgSO_4 , CH_2Cl_2 , RT, 54%.

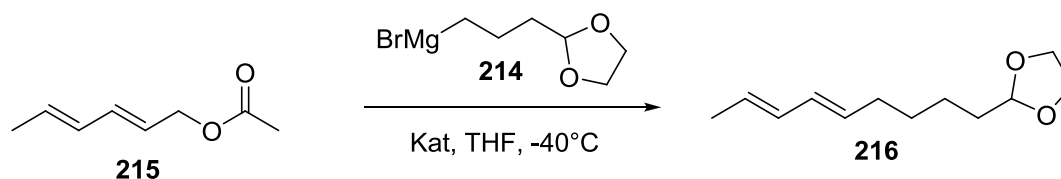
Durch Einstellung der Reaktionszeit konnte hier die Dibromidbildung auf ein Minimum reduziert werden. Dies lief zwar unter Verminderung der Ausbeute, was jedoch durch das kostenkünstige Tetrahydrofuran als Edukt kein großes Problem darstellte. Das Hauptproblem war hier jedoch, dass selbst durch destillative Reinigung des Rohproduktes es nur schwer möglich war, das Dibromid vollständig zu entfernen. Auch nach Oxidation mit PCC sowie nach Schützung des Aldehyds war die vollständige Reinigung nur schwer zu erreichen und so wurde der Aldehyd anschließend über eine DIBAL-Reduktion aus Ethyl-4-brombutanoat (**225**) erzeugt (Schema 59).^[125] Nach Schützung des Aldehyds als Dioxolan wurde die Rohsubstanz hierbei zuerst über DCVC (*Dry Column Vacuum Chromatography*) aufgereinigt und anschließend destilliert.^[126] Nach DCVC wurde die Verbindung bereits analysenrein und in 77%iger Ausbeute erhalten. Jedoch zeigte sich, dass die Ausbeute der nachfolgenden Cuprat-Kupplung höher lag, wenn der geschützte Bromaldehyd **213** vorher destilliert wurde. Nach Destillation wurde eine Gesamtausbeute von 68% über 2 Stufen erreicht. Das Sorbinolacetat (**215**) konnte durch LiAlH_4 Reduktion von Sorbinsäure (**226**) und anschließender Veresterung des Sorbinols in 68% über 2 Stufen erhalten werden (Schema 60). Dieser wurde aufgrund verbesserter Reaktionseigenschaften ebenfalls destilliert.^{[127], [128]}



Schema 60: Synthese von Sorbinolacetat **215**. Reagenzien und Bedingungen: (i) LiAlH_4 , Et_2O , RF, 76%; (ii) Ac_2O , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 89%.

3.3.2 Synthese der Decalincarbonsäure 199

In der nachfolgenden Cupratkupplung der beiden Bausteine zeigte sich, dass das Literaturprotokoll nicht reproduzierbar war.^[121] Wie bereits im Kapitel 3.3.1 erwähnt war es wichtig die Edukte vor der Reaktion zu destillieren. Doch selbst dadurch konnten die Ausbeuten welche in der Literatur beschrieben wurden vorerst nicht erreicht werden. Eine Erhöhung der eingesetzten Katalysatormenge auf 20 Mol% erhöhte die Ausbeute auf 64% und kam sehr nah an die von PAINTNER *et al.* beschriebenen 69%. Ein Wechsel von Li_2CuCl_4 auf $\text{CuBr} \times \text{DMS}$ erhöhte die Ausbeute bei 20 Mol% Katalysatorbeladung letztendlich auf 78%. Dies entsprach einer deutlichen Verbesserung gegenüber dem Literaturwert. Eine Zusammenfassung der Ansätze ist in der in Schema 61 abgebildeten Tabelle dargestellt.

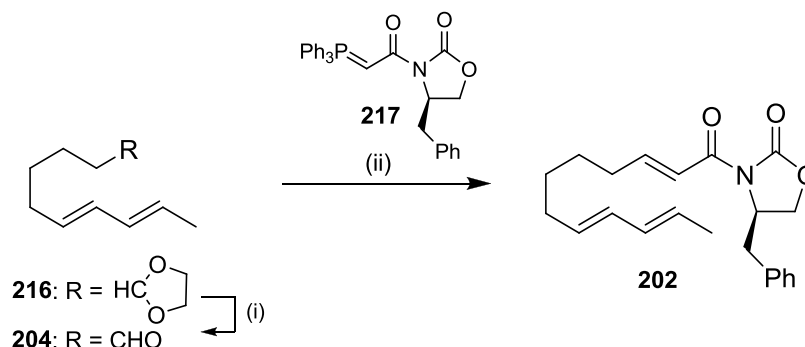


Katalysator	Bedingungen	Ausbeute
Li_2CuCl_4	5 mol%	24%
Li_2CuCl_4	10 mol%	62%
Li_2CuCl_4	20 mol%	64%
CuBr^*DMS	10 mol%	48%
CuBr^*DMS	20 mol%	78%

Schema 61: Cupratkupplung zum Nonadienyldioxolan **216**. Reagenzien und Bedingungen: (i) a) **215**, Katalysator, THF, -40°C ; b) **214**, THF, -40°C c) NaOH , MeOH/THF , RT, 24-78%.

Des Weiteren musste darauf geachtet werden wie das GRIGNARD-Reagenz erzeugt wird. Es hat sich als beste Methodik herausgestellt, dass zuerst 1/6 des Bromids **213** in einer sehr konzentrierten Lösung zugegeben werden musste, bevor mit Dimbromoethan aktiviert wurde. Die restlichen 5/6 wurden anschließend verdünnt zugetropft. Die Temperatur der Reaktionslösung wurde dabei zwischen 30°C und 40°C gehalten. Die Entschützung zum Aldehyd **204** verlief ähnlich dem Protokoll von MA *et al.* von 2009 mit Essigsäure in einem THF/Wasser-Gemisch (Schema 62).^[129] Identisch dazu wurde die Entschützung auch in der Synthese der Decalinoyltetramsäure **199** von PAINTNER *et al.* in 88%iger Ausbeute beschrieben. Es war hierbei äusserst wichtig, die Reaktion mittels Gaschromatographie oder HPLC zu überwachen, da sonst eine fortschreitende Zersetzung des Produktes eintrat. Eine Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie erwies sich als nicht geeignet, da Edukt,

sowie Produkt, den gleichen R_f -Wert aufweisen. Die Entschützung zum Aldehyd **204** konnte mit in einer Ausbeute von 97% vollzogen werden. Durch die Überwachung mittels Gaschromatographie konnte eine um 9% höhere Ausbeute als die von PAINTNER *et al.* beschriebene Ausbeute erhalten werden.



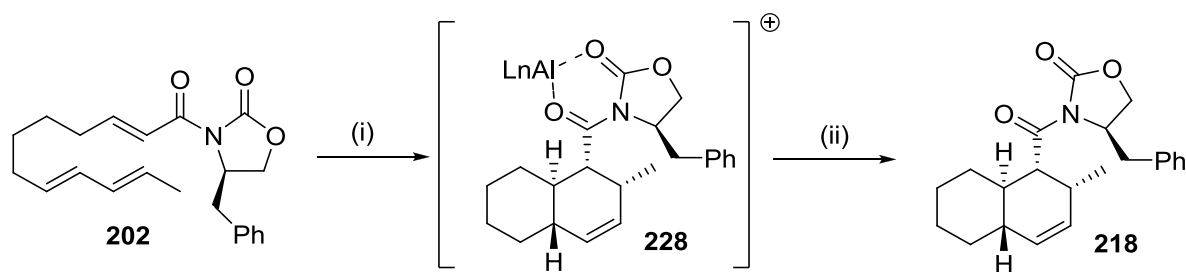
Schema 62: Synthese von Trienoxyloxazolidinone **202**. Reagenzien und Bedingungen: (i) AcOH, THF/H₂O, 90 °C, 97%; (ii) Toluol, 80 °C, 58%.

Der erhaltene Decadienal **204** wurde anschließend mit Ylid **217** in 57% Ausbeute in Toluol zu Trien **202** umgesetzt.^[122] Hier hat sich gezeigt, dass Temperaturen bis 60 °C zu keinem merklichen Umsatz führten und bei Temperaturen über 90 °C bereits merklich eine thermische DIELS-ALDER-Reaktion induziert wurde. Diese führte nicht zu dem gewünschten *endo*-Produkt, sondern zu einer Mischung aus 4 unterschiedlichen Isomeren (zwei *exo* und zwei *endo*, siehe Abbildung 22, Kapitel. 3.4). Die vier erzeugten Stereoisomere ließen sich nicht ausreichend voneinander trennen. Bei 80 °C lief die Reaktion allerdings kontrolliert ab. Es bildete sich kaum Cyclisierungsprodukt und die Reaktion konnte bis zum vollständigen Umsatz des Aldehyds durchgeführt werden. Die Ausbeute ist vermutlich trotz vollständigem Umsatz deshalb nur bei lediglich 58%, weil der Aldehyd sich bei thermischer Belastung fortschreitend zersetzt. Das Ylid **217** für die oben beschriebene WITTIG-Olefinierung konnte nach BOECKMAN *et. al* aus Ketenylidetriphenylphosphoran (**24**) und Evans-Auxiliar **227** dargestellt werden (Schema 63).^[122]



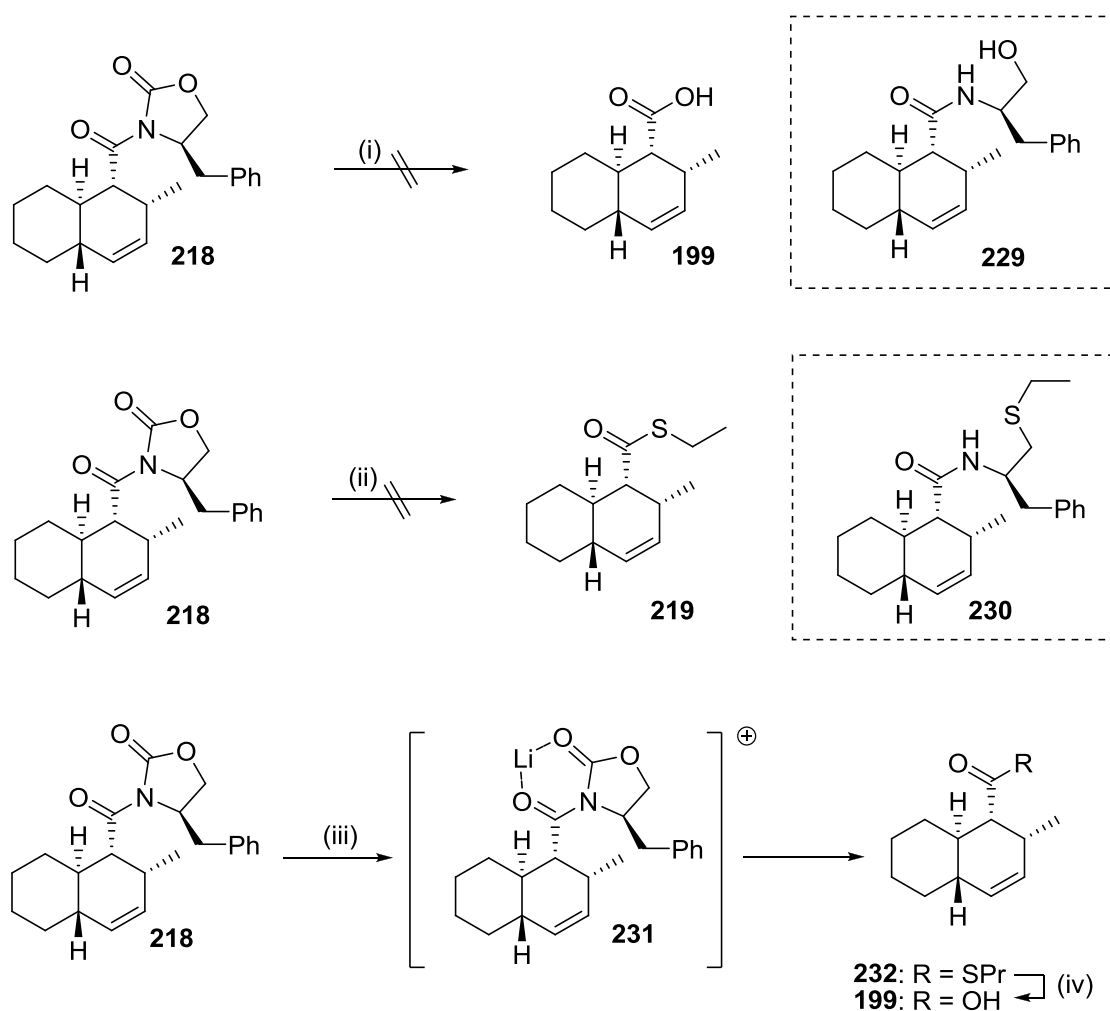
Schema 63: Synthese von Triphenylphosphanylidene-acetyl-oxazolidin-2-on (**217**). Reagenzien und Bedingungen: (i) Ph_3PCCO (**24**), Toluol, RF, 72%.

Es wurde auch untersucht, ob die Reaktion als 3-Komponenten-Reaktion durchführbar sei. Alle drei Reagenzien, Ketenylidetriphenylphosphoran (**24**), Evans-Auxiliar (**227**) sowie Aldehyd wurden gleichzeitig in Toluol gelöst und auf 80 °C erhitzt. Die Ausbeute an isoliertem Produkt lag dabei bei lediglich bei 12%. Das ist darauf zurückzuführen, dass das EVANS-Auxiliar knapp 20 h benötigt, um vollständig an Ketenylidetriphenylphosphoran zu addieren und der Aldehyd in dieser Zeit längerer thermischer Belastung ausgesetzt ist, ohne mit einem reaktiven Reagenz reagieren zu können. Erst nach Addition des Auxiliars **227** ist Ketenylidetriphenylphosphoran (**24**) in der Lage über eine WITTIG-Reaktion mit dem Aldehyd abzureagieren. Als Lösungsstrategie wurde nun versucht, EVANS-Auxiliar zuvor an Ketenylidetriphenylphosphoran zu addieren und anschließend nach erfolgter Addition ohne Isolierung als Eintopfreaktion mit dem Aldehyd **204** umzusetzen. Wie erwartet, lieferte diese Vorgehensweise eine Erhöhung der Ausbeute auf 38%, was jedoch noch nicht der Ausbeute der Reaktion des Aldehyds mit dem vorher isolierten Ylid entsprach. Vermutlich hindern entstandene Nebenverbindungen, welche bei der Reaktion von Auxiliar und Ketenylidetriphenylphosphoran anfallen, den Umsatz von Aldehyd mit Ylid. Gestützt wird diese These auch durch Beobachtungen, dass im Falle unsauberem Ylides der Umsatz deutlich schlechter war und deutlich mehr Ylid benötigt wurde, als wenn das Ylid eine durch Kristallisation erreichte hohe Reinheit aufwies. Die für die weitere Synthese der Decalincarbonsäure **199** verwendete Darstellung von Trien **202** blieb aufgrund der höheren Ausbeute die Reaktion des Aldehydes **204** mit durch Kristallisation aufgereinigtem Ylid **217**. Die intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion verlief wie in der Literatur beschrieben selektiv. Wie bereits erwartet und von PAINTNER *et al.* beschrieben, cyclisiert das Trien **202** unter Lewissäure-Promotion bei tiefen Temperaturen fast ausschließlich zum kinetisch bevorzugten *endo*-Decalin.^{[121],[130]} Durch die Fixierung beider Carbonyle (wie in Verbindung **228**, Schema **64** gezeigt) über die Lewissäure wird das Auxiliar so fixiert, dass der Methylgruppe nur die sterisch weniger anspruchsvolle α -Seite bleibt. Die Reaktion lieferte bei –40 °C und 6 Stunden Reaktionszeit einen nahezu quantitativen Umsatz zum *endo*-Cycloaddukt **218**.



Schema 64: Intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion zu von Cycloaddukt **218**. Reagenzien und Bedingungen: (i) 0.9 M Me_2AlCl in $n\text{-Hexan}$, CH_2Cl_2 , -30°C ; (ii) 1 M Salzsäure, RT, 99%.

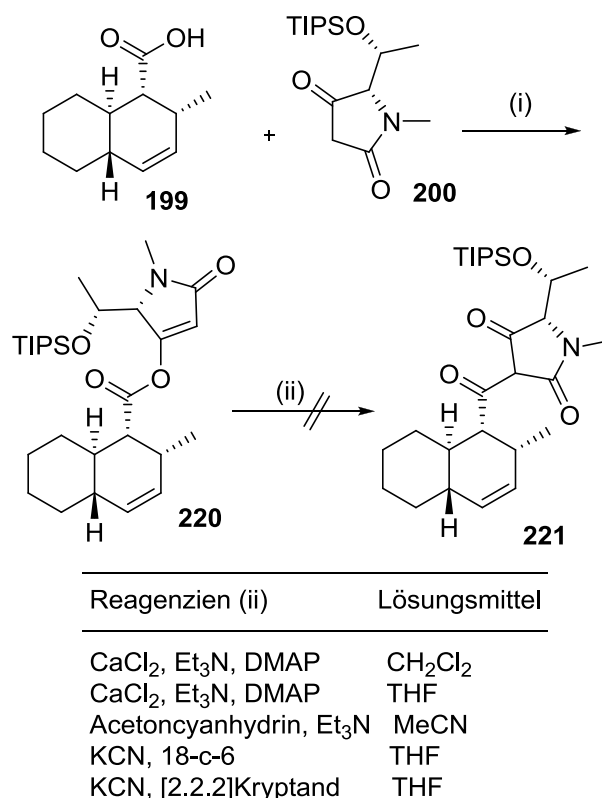
Es wurde bereits von PAINTER *et al.* beschrieben, dass es bei der Abspaltung des EVANS-Auxiliars mit LiOOH aufgrund des sterischen Anspruchs der Verbindung zu einem Angriff am Oxazolidinonkern kommt. Das führt neben unreaktiertem Edukt auch zur Verbindung **229**. Formal ist es als eine Aminoethylierung zu betrachten und ist mit den Hydroxyethylierungen mittels Ethylencarbonaten zu vergleichen. Folglich bedienten sich PAINTNER *et al.* einer Thiolyse mit Lithiumpropanthiolat.^[121]
^[131] In der hier vorliegenden Arbeit wurde versucht, Lithiumpropanthiolat mit Natriummethanthiolat zu ersetzen. Dieser Versuch eine Thiolyse zu Thioester **219** durchzuführen, schlug jedoch fehl, da es auch hier zu einer Aminoethylierung unter Decarboxylierung kam und ausschließlich Verbindung **230** isoliert werden konnte (Schema 65). Vermutlich führt nach Bildung des Chelates **231** aus Lithium und des Edukt zu einer Stabilisierung und hindert somit Kohlenstoffdioxid an der Abspaltung. Dadurch scheint der Angriff an dem Carboxylkohlenstoff der Decalinoylsäure begünstigt wodurch sich das Auxiliar zurückgewinnen lässt. Die Thiolyse konnte mit Lithiumpropanthiolat in 99% Ausbeute durchgeführt werden und war bereits nach 10 min beendet. Von Nachteil erwies sich in PAINTNER's Strategie die basische Hydrolyse des Thioesters, welche zu einer 4:1 Isomerisierung der Säure in α -Position führte. Als Strategie in dieser Arbeit wurde nun, auch mit Erfolg versucht, die Säure epimerisierungsfrei über Argentolyse mit Silbernitrat nach dem Protokoll von GERLACH zu erhalten.^[123] Die Argentolyse lieferte ohne jegliche Isomerisierung die Decalincarbonsäure **199** in 93% Ausbeute (Schema 65).



Schema 65: Versuche zur Abspaltung des EVANS-Auxiliars und Hauptprodukte der Reaktionen sowie die erfolgreiche Abspaltung des EVANS-Auxiliars mittels Thiolyse und anschließende Argentolyse des Thioesters zu Decalinoylcarbonsäure **199**. Reagenzien und Bedingungen: (i) LiOH , H_2O_2 , THF, RT; (ii) NaSEt , THF, RT. (iii) Propanthiol, $n\text{-BuLi}$, THF, 0°C , 99%. (iv) AgNO_3 , Dioxan/ H_2O , RT, 93%.

3.4 Kupplung der Bausteine zu 4-*O*-Acyl-Methiosetin und Umlagerungsversuche zu TIPS-Methiosetin

Die 4-*O*-Acylierung wurde nach dem YODA-Protokoll durchgeführt und lieferte das TIPS-geschützte 4-*O*-Acyl-Methiosetin in einer Ausbeute von 53% (Schema 66).^[33] Es wurde anschließend ebenfalls nach dem Protokoll von YODA versucht das 4-*O*-Acyl-TIPS-Methiosetin **220** in das 3-Acyl-TIPS-Methiosetin **221** umzulagern was sich jedoch als problematisch erwies. Es wurde dabei 4-*O*-Acyl-TIPS-Methiosetin **220**, Calciumchlorid und Triethylamin zusammen mit DMAP in Dichlormethan gelöst und zuerst bei Raumtemperatur gerührt. Diese Bedingungen reichten nicht aus um eine Reaktion zu initiieren. Über den Mechanismus der Reaktion ist nichts Genaues bekannt und könnte somit über ein Keten oder über einen Additions-Eliminierungsmechanismus verlaufen. Durch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur könnte eine Eliminierung zum Keten gegenüber einem Additions-Eliminierungsmechanismus begünstigt sein. Eine Eliminierung zum Keten würde eine Planarisierung der α -Position der Carbonsäure zur Folge haben wodurch diese zwar eine erhöhte 3-Acylierungsneigung aufweisen sollte, jedoch hinsichtlich der Stereochemie deutlich Probleme hervorrufen würde. Eine Tetransäure liefert nach einer Acylierung vorerst immer die 4-*O*-Acyltetransäure. Jedoch acylieren Ketene wie das Ketenyldentriphenylphosphoran ausschließlich an C-3 der Tetransäure. Somit lässt sich vermuten, dass Umlagerungen zu 3-Acyltetransäuren ausschließlich über ein Keten als Intermediat verlaufen sollten. Die Umlagerung nach YODA nützt als Triebkraft der Umesterung allerdings die hohe Komplexbildungsneigung der 3-Acyltetransäuren aus. Nach Entstehen der 3-Acyltetransäure wird die 3-Acylform über den Calciumkomplex stabilisiert. Das ermöglicht sanftere Reaktionsbedingungen und sollte nicht zu einer eventuellen Epimerisierung am α -Kohlenstoffatom der Carbonsäure führen.



Schema 66: Synthese von 4-*O*-Acyl-TIPS-Methiosetin **220** und Versuche zur Umlagerung zu 3-Acyl-TIPS-Methiosetin **221**. Reagenzien und Bedingungen: (i) EDC x HCl, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 53%; (ii) siehe Tabelle, 0°C → RF.

Nach nicht erfolgter Reaktion in Dichlormethan fand ein Lösungsmittelwechsel auf THF statt, um die Löslichkeit des Calciumchlorids zu erhöhen, sowie auch eine Erhöhung der Temperatur zu ermöglichen, jedoch führte auch dies nicht zur 3-Acyltetramsäure. Daraufhin wurde das Shift-Reagenz gewechselt und versucht den Acylshift anstatt mit DMAP mit Cyanid durchzuführen. Dafür wurde neben Acetoncyanhydrin und Triethylamin nach MOLONEY *et al.* ^[132] auch mit Kaliumcyanid und Kronenether sowie mit Kryptanden gearbeitet. Auch diese Versuche blieben ohne Erfolg. Es hat sich allerdings gezeigt, dass wenn eine thermisch cyclisierte Fraktion der Decalincabonsäure **199** nach dem YODA-Protokoll umgesetzt wurde, eine 3-Acyltetramsäure entsteht. In diesem Fall reagiert vermutlich das *exo*-Cyclisierungsprodukt ab, welches bei thermischer IMDA-Reaktion der offenkettigen Vorstufe mit entstand. Dieses scheint sterisch einer Umlagerung leichter zugänglich. Eine Veranschaulichung ist in Abbildung 22 dargestellt. Es sind die möglichen *exo*- sowie *endo*-IMDA-Produkte aufgeführt und der sterische Anspruch verdeutlicht. Anzumerken ist hier auch, dass die CaCl₂-Methode nach YODA ursprünglich entwickelt wurde, um α -Methyl-verzweigte Acylreste, wie sie in Penicillenolen vorkommen, umzulagern, da diese Acylketten Probleme haben eine Reaktion einzugehen. Ein Decalinsystem ist hier natürlich weitgehend komplexer.

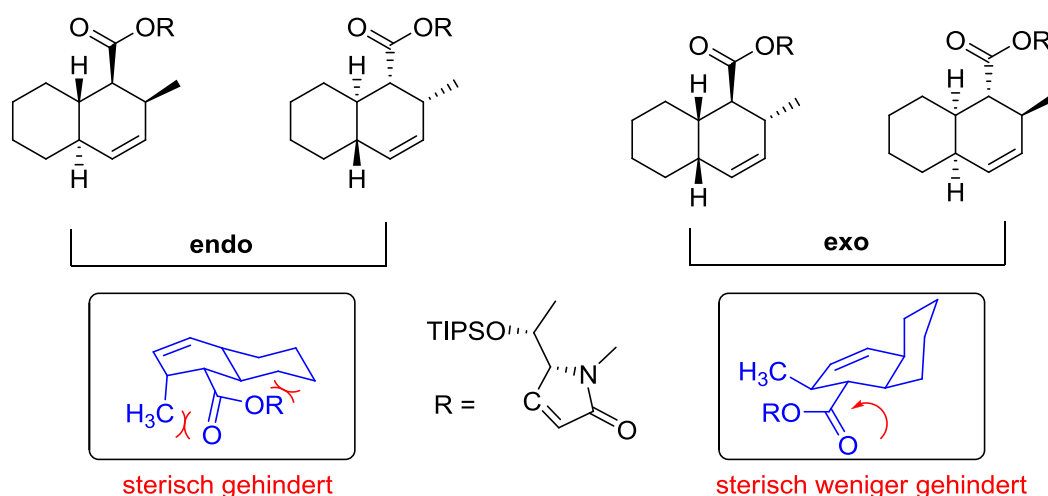


Abbildung 22: Mögliche *endo*- und *exo*-Isomere und exemplarisch dargestellt die sterische Hinderung. Angriff eines Acylshiftreagenzes bei *exo*-Isomer wahrscheinlicher.

Das reine *endo*-Cyclisierungsprodukt in dem die Methylgruppe zur Carbonsäuregruppe wie im Naturstoff *cis*-konfiguriert ist, reagiert in der Siedehitze des Dichlormethanansatzes ebenfalls ab, lieferte jedoch nicht die gewünschte Verbindung. Diese Verbindung weist weiterhin im ^{13}C -NMR eine Verschiebung des C-3 Atoms des Tetramsäurerings von 108,5 ppm auf, was einer 4-*O*-Acyltetramsäure entspricht. Diese neue Verbindung ist jedoch nicht mehr das Edukt. Durch CaCl_2 entstand in der Hitze unter den Bedingungen der YODA-Acylierung das Dimer **233**. Ähnliche Verbindungen wie dieses Dimer sind auch aus der Natur bekannt. Als Methylen-C Einheit diente hierzu Dichlormethan welches durch CaCl_2 vermutlich ausreichend aktiviert wurde und somit eine $\text{S}_{\text{N}}2$ Reaktion ermöglichte. Nach doppelter Substitution des Chlorids gegen das 4-*O*-Acyl-TIPS-Methiosetin ergab sich das Dimer **233**. Massenspektroskopische Untersuchungen und NMR-Spektren belegen das Dimerisierungsprodukt **233** eindeutig. Ebenfalls anzumerken ist, dass unter JONES-Bedingungen mit $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$ das Eliminierungsprodukt **234** entstand. Dadurch war diese Reaktion ebenfalls nicht zur Umlagerung geeignet war.

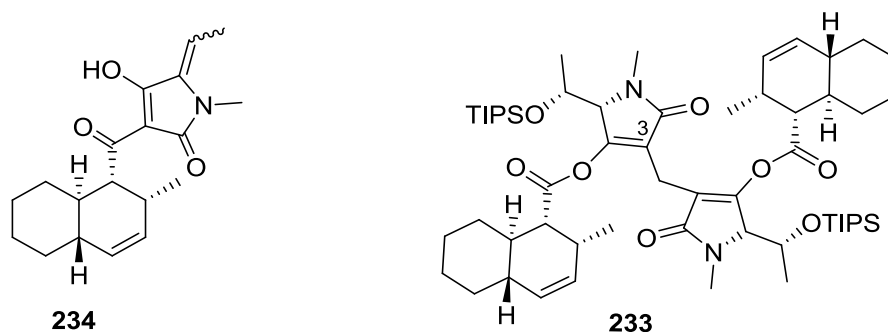
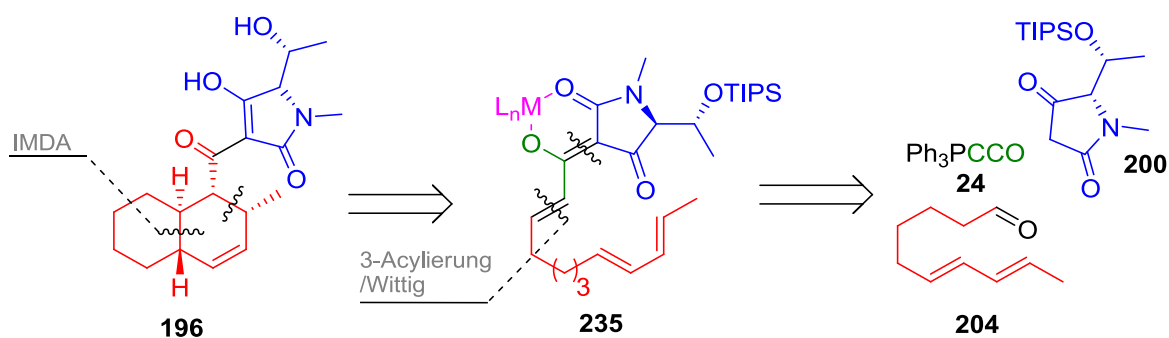


Abbildung 23: Hauptprodukt der JONES-Acylierung **234** und der YODA-Acylierung **233**.

3.5 Alternative Strategie über eine „late-stage“ DIELS-ALDER-Reaktion

3.5.1 Retrosynthetische Analyse

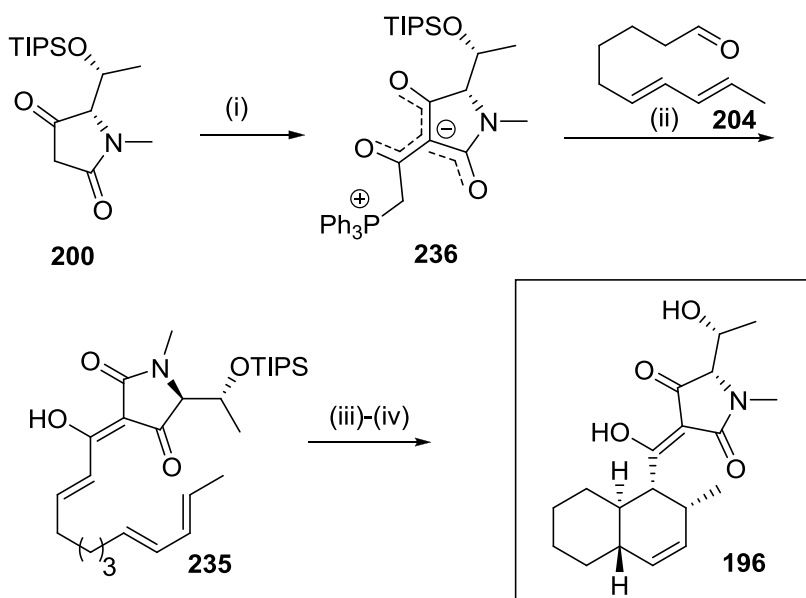
Da die Strategien nach YODA- und JONES-Protokoll sowie eigene Überlegungen zur Umlagerung nicht zum erwünschten Zielmolekül führten sollte das Decalinsystem zum Schluss mittels einer IMDA-Reaktion aufgebaut werden. Der Arbeitskreis um WESTWOOD arbeitete zur selben Zeit an dieser Strategie und ihnen gelang es früher die Strategie der „late-stage“-Cyclisierung zu publizieren (Kap. 1.7.4). Retrosynthetisch betrachtet lieferte diese Zerlegung die Trienoyltetramsäure **235** welche über die 3-Acylierung/WITTIG–Olefinierungs-Reaktion nach SCHOBERT *et al.* (Kap. 1.4.4) darstellbar sein sollte. Edukte hierfür sind Tetramsäure **200**, Ketenylidentriphenylphosphoran (**24**) und Decadienal **204**, wobei die Tetramsäure **200** und der Decadienal **204** bereits in der vorangegangenen Strategie erhalten werden konnten und zur Verfügung standen.



Schema 67: Retrosynthetische Analyse einer „late-stage“-Cyclisierung zu Methiosetin. retro-IMDA-Reaktion gefolgt von einer retro-3-Acylierung/WITTIG-Reaktionssequenz nach SCHOBERT *et al.*

3.5.2 Syntheseplan

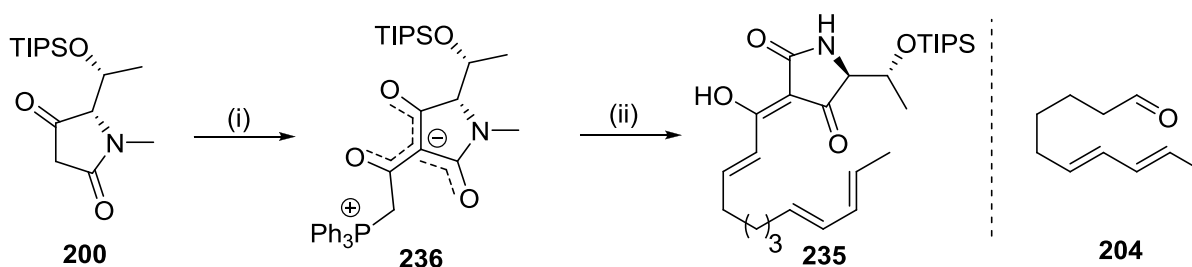
Die Tetramsäure **200**, welche bereits für die vorangegangenen Versuche verwendet wurde, wird hierbei, mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**24**) zu 3-Acylylid **236** umgesetzt. Anschließend soll dieses mit Kalium-*tert*-butylat deprotoniert werden um das aktive Ylidanion zu erzeugen (vgl. Kap. 1.3.4). Dieses sollte mit dem Decadienal **204** aus der Synthese der Decalincarbonsäure **199** zu Trienoyltetramsäure **235** reagieren. Trienoyltetramsäure **235** sollte Lewisäure-promoviert zu Methiosetin cyclisierbar sein (Schema 68).



Schema 68: Syntheseplan für Methiosetin **196** über eine „late-stage“-Cyclisierung. Reagenzien und Bedingungen: (i) Ph_3PCCO (**24**), THF, RF; (ii) a) $\text{KO}t\text{Bu}$, CH_2Cl_2 , RT; b) Decadienal **204**, CH_2Cl_2 , RT, 68%. (iii) Lewisäure, CH_2Cl_2 , RT; (iv) HF /Pyridin, THF, RT.

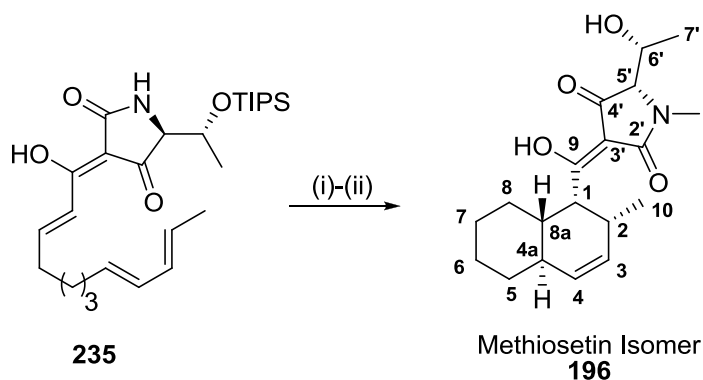
3.5.3 Durchführung der Synthese

Das 3-Acylylid **236** konnte ohne Schwierigkeiten in quantitativer Ausbeute aus Ketenylidetriphenylphosphoran (**24**) und Tetramsäure **200** dargestellt werden. Nach Deprotonierung mit Kalium-*tert*-butanolat reagierte dieses mit Aldehyd **204** in 68%iger Ausbeute zu Trienoyltetramsäure **235** (Schema 69).



Schema 69: Synthese von Trienoyltetramsäure **235**. Reagenzien und Bedingungen: (i) Ph_3PCCO (**24**), THF, RT, 100%. (ii) a) KO^tBu , CH_2Cl_2 , RT; b) Decadienal **204**, CH_2Cl_2 , RT, 68%.

Diese konnte mittels reversed-phase-Chromatographie über eine geeignete Wahl des Gradienten einfach aufgereinigt werden. Die ersten Versuche die Trienoyltetramsäure **235** anschließend mit $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$ zu cyclisieren führte sehr schnell zur Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe. Es fand zwar eine Cyclisierung statt, jedoch ergab sich eine Mischung aus beiden *endo*-Isomeren des Decalinsystems. Ohne jegliche Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe cyclisierte die Trienoyltetramsäure **235** anschließend jedoch mit Dimethylaluminiumchlorid. Des Weiteren zeigte sich hier, dass es zu einer merklichen Substratinduktion kam. Es konnte eine Anreicherung eines definierten Methiosetin-Isomeres im Verhältnis von 9:1 beobachtet werden. Diese Substratinduktion lässt sich vermutlich auf die Größe der TIPS-Schutzgruppe zurückführen. Es schien anschließend sehr interessant diese unerwartete Substratinduktion genauer zu untersuchen. Diese Untersuchungen werden in Kap. 3.2.3 näher beschrieben. Unglücklicherweise stellte sich bei der Cyclisierung mit Dimethylaluminiumchlorid heraus, dass der Aluminiumkomplex nicht mehr ohne weiteres dekomplexierbar war. Es wurde sowohl sauer durch Zusatz von einfachen Säuren wie Schefel- oder Phosphorsäure als auch mit EDTA versucht die 3-Acyltetramsäure vom Metall zu befreien. Nach mehreren missglückten Versuchen wurde die Strategie geändert. Es wurde nicht mehr versucht, dem chelatisierenden Metall einen neuen Liganden zu bieten, sondern der 3-Acyltetramsäure einen besseren Elektronenakzeptor. Somit führte eine Umkomplexierung mit BF_3 -Etherat zum Ablösen des Aluminiums und zur Bildung des BF_2 -Komplexes der 3-Acyltetramsäure. Dieser konnte durch Kochen in Methanol sehr einfach dekomplexiert werden. Als positiver Nebeneffekt führte BF_3 -Etherat zur gleichzeitigen Abspaltung der TIPS Schutzgruppe wodurch das Methiosetin-Isomer (**196**) in 29% isoliert werden konnte. Eine deutliche Erhöhung der Ausbeute konnte anschließend mit $\text{La}(\text{OTf})_3$ erreicht werden. Hierbei war es jedoch nötig, die TIPS-Schutzgruppe anschließend mit HF /Pyridin zu entfernen. Die Ausbeute an Methiosetin-Isomer (**196**) lag hier bei 59% über beide Stufen (Schema 70).



Schema 70: Synthese von Methiosetin Isomer (**196**). Reagenzien und Bedingungen: (i) *Protokoll A* a) 1 M Me_2AlCl in *n*-Hexan, CH_2Cl_2 , RT; *Protokoll B* a) $\text{La}(\text{OTf})_3$, CH_2Cl_2 , RT; (ii) *Protokoll A* a) $\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$, RT; b) MeOH, RF, 29%; *Protokoll B* HF/Pyridin, THF, RT, 59%.

Das synthetisierte Methiosetin stimmte im Rahmen der Messgenauigkeit des NMR-Spektrometers mit dem Naturstoff überein. Ein Vergleich der NMR-Verschiebungen sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt. Das im Labor synthetisierte Methiosetin ist als synthetisch bezeichnet. Eine Abbildung des ^1H -NMR Spektrums ist in Abbildung 24 dargestellt.

Tabelle 2. Chemische Verschiebungen δ [ppm] indikativer Wasserstoffatome des natürlichen und des synthetischen Methiosetins gemessen in CDCl_3 .

Nr. des H-Atoms	natürlich 196 ^[116]	synthetisch 196
3	5.54, ddd (10.0, 4.5, 2.5)	5.55, ddd (9.9, 4.6, 2.7)
4	5.40, d, br. (10.0)	5.41, d, br. (9.9)
10	0.94, d (7.5)	0.96, d (7.1)
5'	3.79, d (4.5)	3.80, d (4.6)
7'	1.11, d (6.5)	1.14, d (6.7)

Tabelle 3. Chemische Verschiebungen δ [ppm] der Kohlenstoffatome des natürlichen und synthetischen Methiosetins gemessen in CDCl_3 .

Nr. des C-Atoms	natürlich 196 ^[116]	synthetisch 196	Differenz
9	191.3	191.1	0.2
1	46.8	46.6	0.2
2	33.1	33.2	-0.1
3	130.9	130.9	0.0
4	130.8	130.8	0.0
4a	42.2	42.2	0.0
5	33.0	33.0	0.0
6	26.6	26.6	0.0
7	26.5	26.5	0.0
8	30.0	29.9	0.1
8a	35.6	36.0	-0.4
10	17.8	17.8	0.0
2'	174.1	174.1	0.0
3'	102.6	102.7	-0.1
4'	194.0	194.8	-0.8
5'	68.2	68.5	-0.3
6'	66.6	66.7	-0.1
7'	17.4	17.6	-0.2
NMe	27.2	27.1	0.1

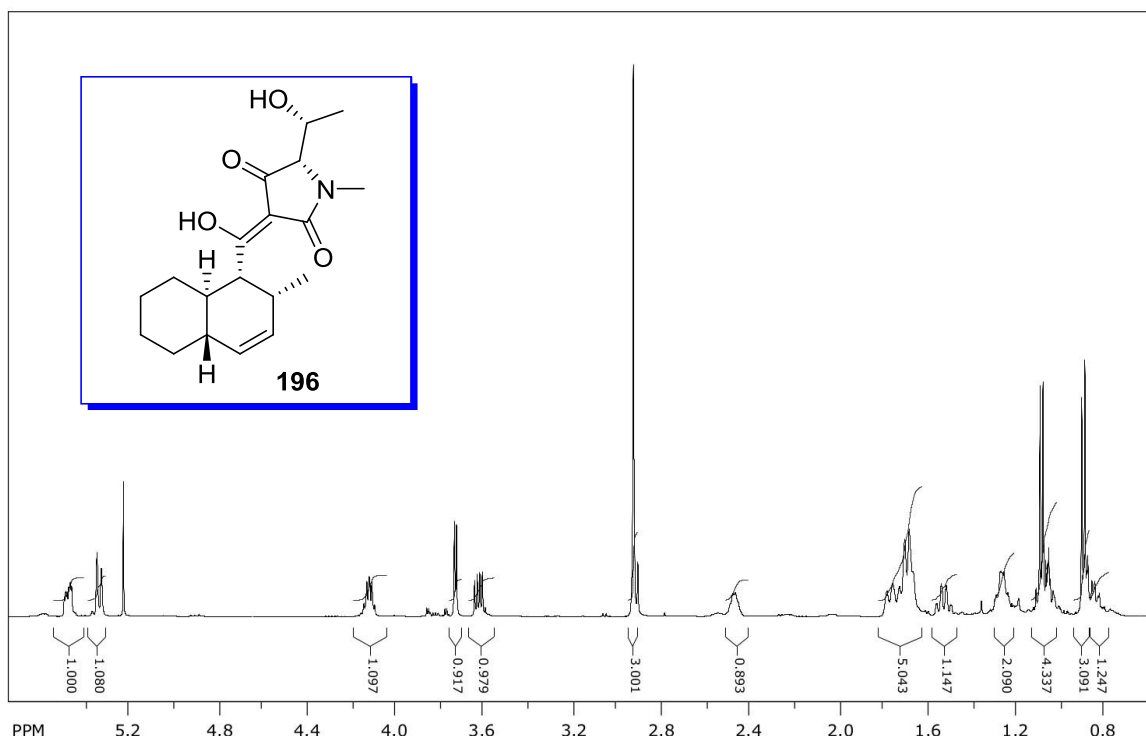
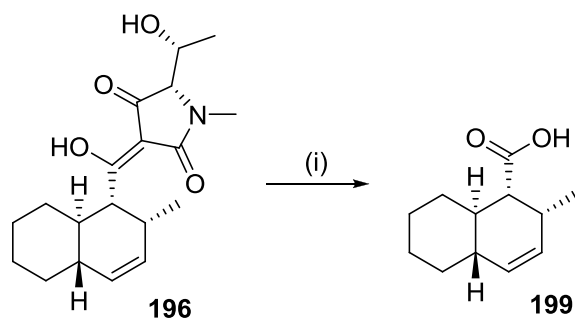


Abbildung 24: ^1H -NMR Spektrum von Methiosetin Isomer **196** gemessen in CDCl_3 .

Das synthetisch erhaltene Methiosetin Isomer wies jedoch einen Drehwert von $[\alpha]^{24}_{\text{D}} = -63$ (c 0.82, MeOH) auf, während der isolierte Naturstoff einen Drehwert von $[\alpha]^{23}_{\text{D}} = +12.4$ (c 0.97, MeOH) hatte. Interessant erschien nun, die exakte Stereochemie des synthetischen Methiosetins zu ermitteln. Aufgrund des verwendeten L-Threonins war die absolute Konfiguration der Tetramsäureeinheit bekannt. Unbekannt war jedoch die absolute Konfiguration der Decalinoyleinheit. Der Nachweis der Konfiguration der Decalinoyleinheit wurde mittels oxidativer Spaltung des Methiosetin Isomers **196** durchgeführt. Es wurde hierfür das Protokoll von OPATZ *et al.*, welches für ihre Strukturaufklärung von Hymenosetin verwendet wurde benutzt.^[66] In Schema 71 ist die oxidative Spaltung dargestellt. Der Drehwert, der erhaltenen Decalincarbonsäure entsprach $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -157.2$ (c 0.97, CH_2Cl_2). Die Decalincarbonsäure, welche über die Strategie nach PAINTNER *et al.* (Kap. 3.3, Schema 65) erhalten wurde wies eine optische Drehung von $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -159.2$ (c 0.97, CH_2Cl_2) auf. Die beiden Decalincarbonsäuren sind somit spektroskopisch identisch und damit wurde die absolute Konfiguration des erzeugten Methiosetin Isomers eindeutig zu $1R,2R,4aS,8aR$ bestimmt. Die Struktur des synthetischen Methiosetins entspricht allerdings der von HERATH *et al.* ursprünglich postulierten Struktur.^[116] Somit ist der Strukturvorschlag von HERATH *et al.* nicht korrekt.



Schema 71: Synthese von Decalinsäure **199** mittels oxidativer Spaltung zum Vergleich mit der nach PAINTNER *et al.* dargestellten Säure **199**. Reagenzien und Bedingungen: (i) 30%ige H_2O_2 , 1 M NaOH, MeOH, RT, 35%.

3.5.4 Einfluss der Lewissäure auf die Geometrie des Decalinsystems

Interessant erschien die Beobachtung, dass solange die Schutzgruppe noch nicht abgespalten wurde eine Induktion auftrat. Im Falle der $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$ Cyclisierung und vorheriger Desylilierung wurde keine Induktion beobachtet. Das lässt vermuten, dass die TIPS-Schutzgruppe durch ihre Größe induzierend wirkt und die Lewissäure einen definierten Komplex mit der Trienoyltetramsäure **235** eingeht, diese fixiert und somit eine Steuerung der Cyclisierung möglich macht. Daraufhin wurde versucht über die Wahl der Lewissäure auch die Komplexbildung zu steuern und somit die eintretende Induktion. In Abbildung 25 sind die zwei möglichen Komplexe dargestellt. Der amidische-Komplex wird hier als amido-**237** und der keto-Komplex als keto-**237** bezeichnet. Die TIPS-Schutzgruppe ist ausreichend groß, um beide Seiten ausreichend abzuschirmen und somit eine Substratinduktion zu ermöglichen.

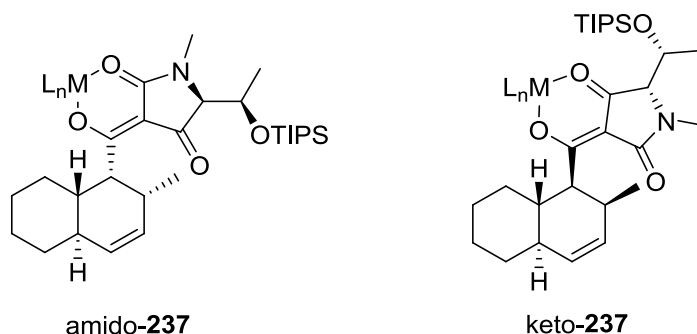


Abbildung 25. Amidischer Komplex amido-**237** und ketonischer Komplex keto-**237** von TIPSO-Methiosetin. Durch Änderung der Komplexorientierung lässt sich die Ausrichtung der TIPS-Schutzgruppe festlegen.

Sollte es möglich sein die Bildung des Komplexes gezielt zu steuern und auch die IMDA-Reaktion zu katalysieren, wäre vermutlich eine Umkehr der Selektivität zu erwarten, was zum natürlichen Methiosetinisomer führen sollte. Es wurden anschließend verschiedene Lewissäuren auf Ihre Komplexorientierungs-Eigenschaften und auf Ihre Katalyse-Eigenschaften getestet.

Die Komplexorientierung wurde mittels IR-Spektroskopie ermittelt und ist in Abbildung 26 exemplarisch gezeigt.^{[133], [134]} Es ist ersichtlich wie ein IR-Spektrum einer 3-Acyltetramsäure unkomplexiert (schwarz), über den Amidkomplex (blau) und über den ketonischen Komplex (rot) komplexiert aussieht.

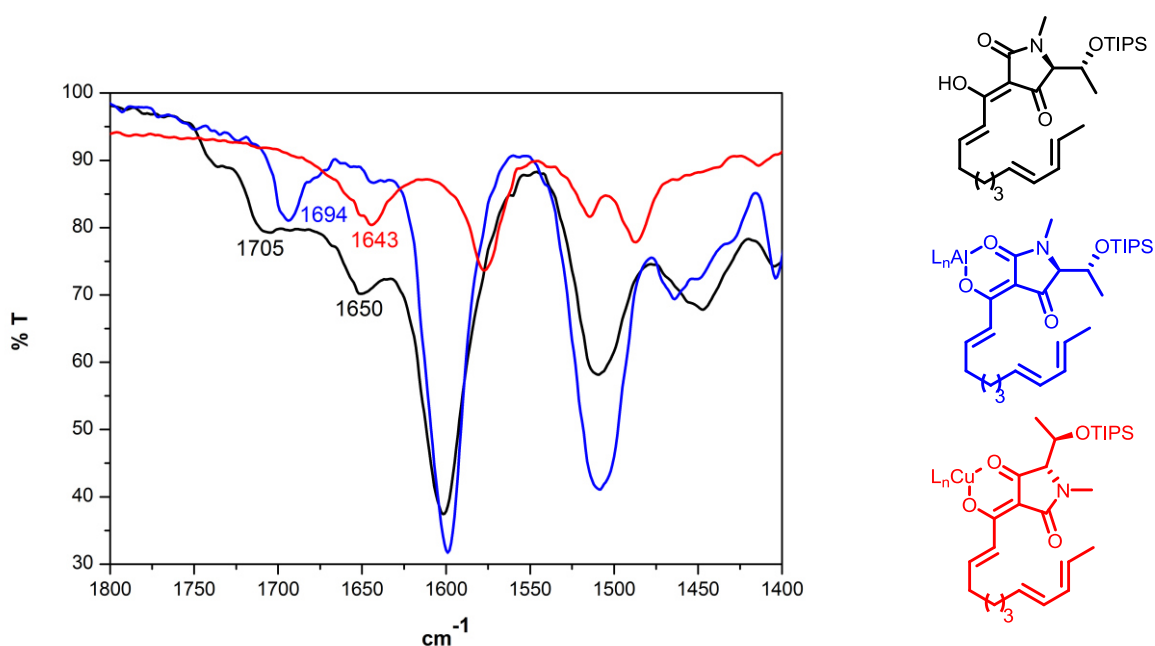


Abbildung 26: Carbonylregion des IR-Spektrums der IMDA-Vorstufe **235** (schwarz), ihres Aluminiumkomplexes (blau), welcher die Abwesenheit der amidischen Carbonylbande aufgrund ihrer Komplexierung zeigt und des Kupferkomplexes (rot) welcher die Abwesenheit der ketonischen Carbonylbande zeigt.

In der unkomplexierten IMDA-Vorstufe sind alle drei Banden vorhanden. Die Ketonbande bei 1705 cm⁻¹, die Amidbande bei 1650 cm⁻¹ und die Enolbande (es handelt sich hierbei um die C=C-Bindung) bei 1600 cm⁻¹. Das blaue Spektrum ist der Aluminiumkomplex bei dem die Carbonylbande des Amides bei ca. 1650 cm⁻¹ aufgrund dessen Komplexierung fehlt. Im rot gezeigten Kupferkomplex fehlt die Ketonbande bei ca. 1700 cm⁻¹ und liegt somit als ketonischer Komplex vor.

Desweiteren führt eine Initiierung der IMDA-Reaktion durch Lewissäurezusatz unter milden Bedingungen nur zu zwei möglichen *endo*-Produkten. Dadurch konnte aufgrund einer

Ausschlussanalyse mittels HPLC die gebildete Decalineinheit bestimmt werden. In Tabelle 4 sind die Komplexorientierungseigenschaften und die Katalyse-Eigenschaften der getesteten Lewissäuren dargestellt.

Tabelle 4. Einfluss verschiedener Lewissäuren auf die IMDA-Reaktion der 3-Acyltetramsäure **235**.

Lewissäure	Reaktions- rate	TIPS- Entschützung	Chelat- orientierung	Decalin- Isomer	Ausbeute [%]
AlMe ₂ Cl	schnell	nein	Amid	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,8 <i>aR</i>	29
La(OTf) ₃	schnell	langsam	Amid	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,8 <i>aR</i>	59
La(NO ₃) ₃	langsam	ja	Keton	Mischung	n.b.
BF ₃ ×OEt ₂	schnell(Zers.)	ja	Amid	–	–
Cu(OTf) ₂	sehr langsam	ja	Keton	Mischung	n.b.
Cu(OAc) ₂	sehr langsam	nein	Keton	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,8 <i>aS</i>	n.b.
MgBr ₂ +MgCl ₂	langsam	nein	überw. Keton	6:4 Mischung	n.b.
CaCl ₂	sehr langsam	nein	Keton	Mischung	–
ZnCl ₂	schnell	nein	Mischung	Mischung	–
BBr ₃	Zersetzung	ja	–	–	–

Es hat sich gezeigt, das Lanthantriflat sowie Dimethylaluminiumchlorid zum unnatürlichen Isomer führen und eine Mischung aus Magnesiumbromid und Magnesiumchlorid aufgrund einer vorwiegend ketonischen Komplexierung zu einer Anreicherung des vermutlich natürlichen 1*R*,2*R*,4*aS*,8*aR* Isomers führt. Eine Cyclisierung mit Kupferacetat liefert aufgrund der Bildung des ketonischen Komplexes vorwiegend das natürliche Isomer, jedoch war die Reaktionsgeschwindigkeit viel zu langsam. Nach zwei Wochen war lediglich ein kleiner Teil cyclisiert. Es konnte nach zwei Monaten Reaktionszeit eindeutig das Isomer welches dem natürlichen entspricht identifiziert werden. Nach Dekomplexierung des Kupferkomplexes lies sich das natürliche Isomer allerdings nicht rein isolieren. Der Kupferkomplex unterlag nicht ohne weiteres einer Dekomplexierung und die sauren Dekomplexierungsbedingungen welche letztendlich verwendet wurden führten zu einer unselektiven Cyclisierung des noch vorhandenen Edukts. Es ist jedoch davon auszugehen, dass eine ausreichend lange Reaktionszeit zu einem weiteren sehr reinen Isomer des Methiosetins führen würde. Erstaunlicherweise konnte die höchste Ausbeute an synthetischem Methiosetin Isomer mit Lanthantriflat erhalten werden. Dieses bildete im Vergleich zu Lanthannitrat jedoch den amidischen Komplex. Also scheint nicht nur das Metall an sich, sondern auch das Gegenion des Metalles von

entscheidender Bedeutung für die Cyclisierungsgeschwindigkeit und auch für die Komplexorientierung (ketonisch oder amidisch) zu sein.

Bei den Lewissäuren mit der schnellsten Reaktionsgeschwindigkeit wurde auch ausschließlich der amidische Komplex beobachtet. Alle Reaktion in denen Lewissäuren verwendet wurden, welche einen keto-Komplex bildeten, wiesen eine sehr langsame Reaktionsgeschwindigkeit auf und führten deshalb auch zur häufig zur Entschüttung. $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$ führte ebenso wie BBr_3 zur Zersetzung, was darauf zurückzuführen ist, dass vermutlich der Alkohol nach Entschüttung an Bor addiert und sich Borsäure abgespalten. Somit entsteht dieselbe Verbindung wie bereits im Kap. 3.4 unter Abbildung 23 beschrieben - hier jedoch nicht unter den harschen Bedingungen der JONES-Acylierung sondern bereits bei Raumtemperatur. Die Cyclisierungen konnten mittels HPLC überwacht werden. In Abbildung 27 sind die Absorptionsmaxima der offenkettigen sowie der cyclisierten Form zu sehen. Typisch für α,β -ungesättigte Oligoenoyltetramsäuren ist ein Absorptionsmaximum bei 325 nm. Die cyclisierte Form weist wie andere α,β -gesättigte 3-Acyltetramsäuren ein Maximum bei 290 nm auf. Generell wird immer dieses Muster der 3 Maxima beobachtet. In der cyclisierten Form dem entsprechend 290 nm, 230 nm und 210 nm.

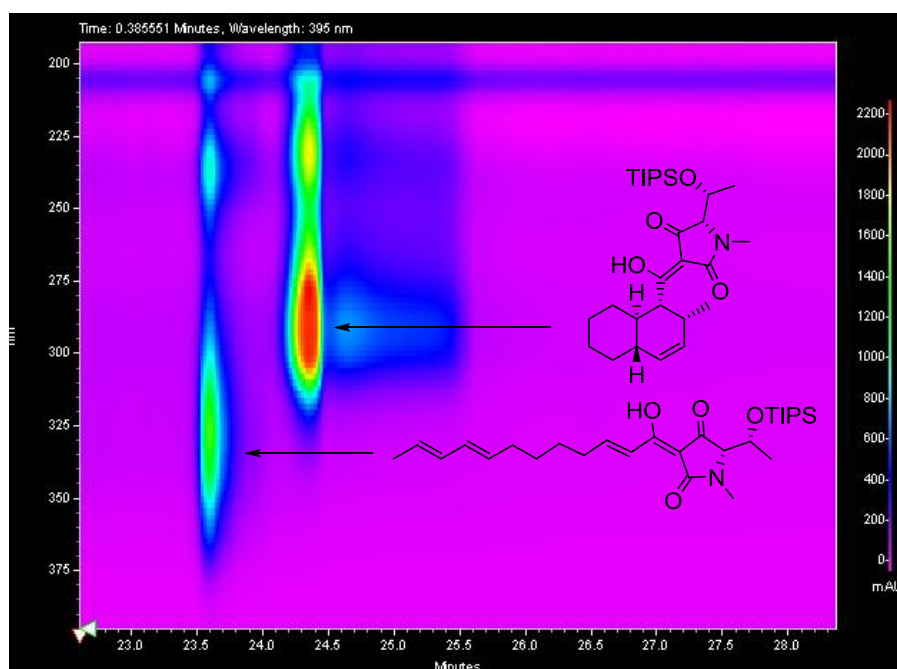


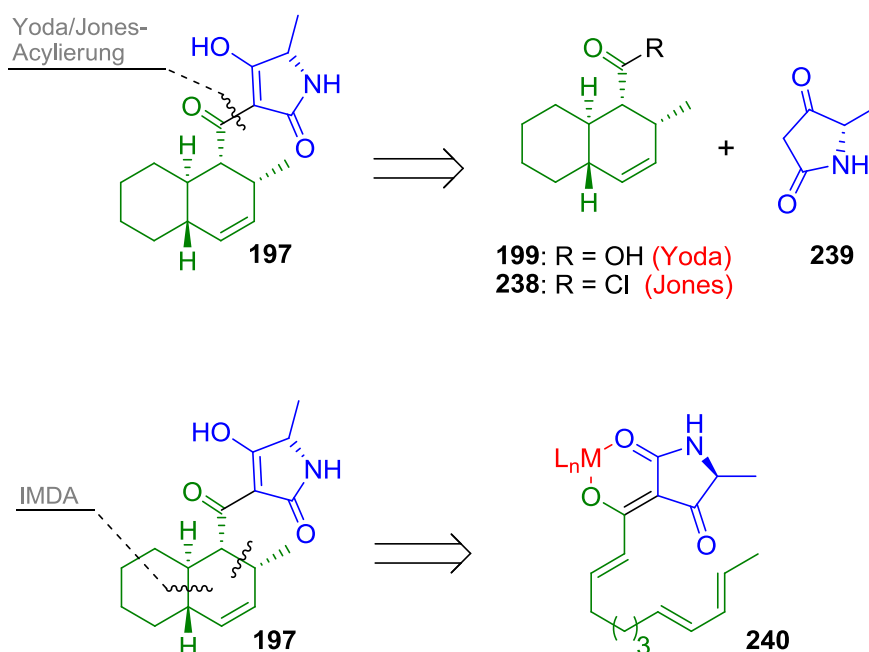
Abbildung 27: Absorptionsmaxima der offenkettigen Trienoyltetramsäure bei 330 nm und der cyclisierten Decalinoyltetramsäure bei 290 nm. Ordinate = Wellenlänge in nm, Abszisse = Zeit in min.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es gelungen ist, durch Substratkontrolle ein Isomer von Methiosetin zu synthetisieren. Dieses Isomer konnte durch die gezielte Bildung des (1-*O*, 2'-*O*)-

Chelatkomplexes mit Lanthantriflat oder mit Dimethylaluminiumchlorid in einer IMDA-Reaktion selektiv cyclisiert werden. Für diese Stereoinduktion scheint die TIPS-Schutzgruppe verantwortlich zu sein, denn sobald es Lewisäure-bedingt zu einer Abspaltung kommt, wird keine Induktion mehr beobachtet. Aufgrund der Abweichung der Drehwerte wird vermutet, dass das natürliche Methiosetin als Decalinoyleinheit das Enantiomer zu dem synthetischen Isomer aufweist. Das synthetische Methiosetin zeigt an der Decalinoyleinheit jedoch die postulierte absolute Konfiguration auf. Es ist eher unwahrscheinlich, dass das Methiosetin aus dem unnatürlichen D-Threonin besteht. WESTWOOD *et al.* haben bei JBIR-22, welches dieselbe Decalinoyleinheit trägt ebenso das Enantiomer vorgeschlagen und auch nachgewiesen (Kap. 1.7.3). Es konnte gezeigt werden, dass andere Metallkatalysatoren wie Kupferacetat oder Magnesiumhalogenide in der Lage sind, durch Bildung des definierten 4'-Ketokomplexes das andere Enantiomer des Decalins zu erzeugen. Hierfür ist jedoch eine weitere große Anzahl an Versuchen notwendig, um eine geeignete Lewisäure zu finden, die den Komplex selektiv bildet aber auch eine gute Reaktionsgeschwindigkeit ermöglicht.

3.6 Synthese von TA-289 (197)

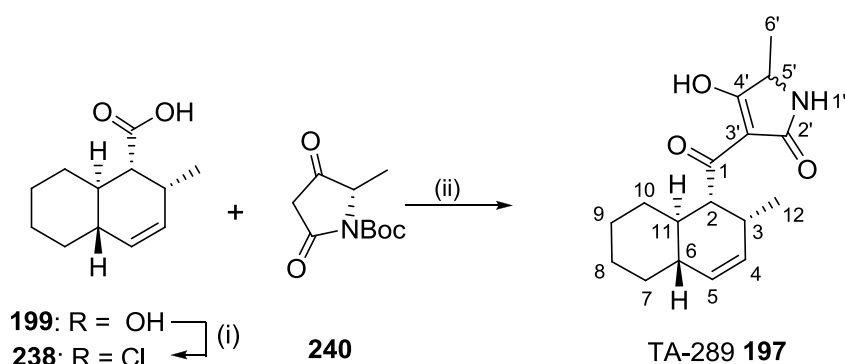
Retrosynthetisch stehen aufgrund des gleichen Decalinsystems die gleichen Aufbaustrategien wie bei Methiosetin zur Verfügung. Somit kommen eine YODA- sowie JONES-Acylierung der Tetramsäure **239** mit Decalincarbonsäure **199** in Betracht oder eben eine auf später Stufe durchgeführte IMDA-Reaktion welche bereits bei Methiosetin durchgeführt wurde. Bei letzterer Herangehensweise, also der späten IMDA-Reaktion ist im Falle der von Alanin abgeleiteten Tetramsäure **239** jedoch keine große Substrat-Induktion zu erwarten, was zu *R-endo* und *S-endo* Mischungen des Decalins führen sollte.



Schema 72: Retrosynthetische Überlegungen zum Aufbau von TA-289 (**197**). Oben: Über 3-Acylierung nach JONES- oder YODA-Protokoll. Unten: Über „late-stage“ IMDA-Reaktion.

3.3.1 YODA-Acylierung und JONES-Acylierung zu TA-289

Versuche zur YODA-Acylierung scheiterten ebenso wie bei Methiosetin. Allerdings lieferten JONES-Bedingungen die gewünschte Acylierung zu TA-289 (**197**). Dazu wurde die Decalincarbonsäure **199** mit Thionylchlorid in das entsprechende Carbonsäurechlorid **238** überführt. Mittels NMR-Spektroskopie konnte nachgewiesen werden, dass die Carbonsäure dabei nicht isomerisierte. Die Tetramsäure **240** wurde anschließend in BF_3 -Etherat mit dem Carbonsäurechlorid **238** acyliert (Schema 73).



Schema 73: Synthese von TA-289 (**197b** + **197c**). Reagenzien und Bedingungen: (i) SOCl_2 , CH_2Cl_2 , RT, 100%; (ii) a) $\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$, Et_2O , 60 °C (μw); b) MeOH, RF, 35%.

Die Tetramsäure wurde über die Meldrumsäure Methode nach TANAKA *et al.* aus L-Alanin sowie D-Alanin dargestellt.^[135] Jedoch hat sich gezeigt, dass die *N*-entschützte Form aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit im BF_3 -Etherat nur bedingt Umsatz zeigte. Besser verlief die Reaktion mit der *N*-Boc-geschützten Tetramsäure **240**. Diese war sehr gut löslich und entschützte sich während der Reaktion aufgrund der harschen Bedingungen von selbst. Nach Dekomplexierung in Methanol wurde TA-289 (**197**) in 35%iger Ausbeute erhalten. Eine Untersuchung an einer HPLC-Anlage mit einer chiralen Trennsäule zeigte eine Epimerisierung an C-5', welche durch kürzere Reaktionszeiten sowie Erniedrigung der Temperatur vermindert, jedoch nicht vollständig verhindert werden konnte. Bei 60 °C wurde nach einer Stunde Reaktionszeit ein Verhältnis von TA-289 (**197b** + **197c**) von 6:4 erhalten. Sowohl bei der D- als auch bei der L-Tetramsäure wurde ein Anstieg des C-5' Epimers beobachtet. Die späte IMDA-Reaktion führte wie erwartet zu einer Mischung an beiden *endo*-Isomeren. In Abbildung 28 sind zur Verdeutlichung alle möglichen *endo*-Isomere von TA-298 dargestellt. Anzumerken ist, dass von den vier möglichen, jeweils immer zwei Enantiomere sind. Es wurden sozusagen synthetisch alle physikalisch möglichen *endo*-Isomere erzeugt obwohl zu **197d** kein synthetischer Zugang erfolgte. Zum Vergleich mit dem Naturstoff mittels NMR-Spektroskopie reicht eigentlich aus jeweils ein Enantiomer der zwei Enantiomerepaare zu vergleichen, da sich Enantiomere im NMR nicht voneinander unterscheiden. Daraufhin wurden alle durch Synthese erhaltenen Isomere mit dem Naturstoff verglichen.

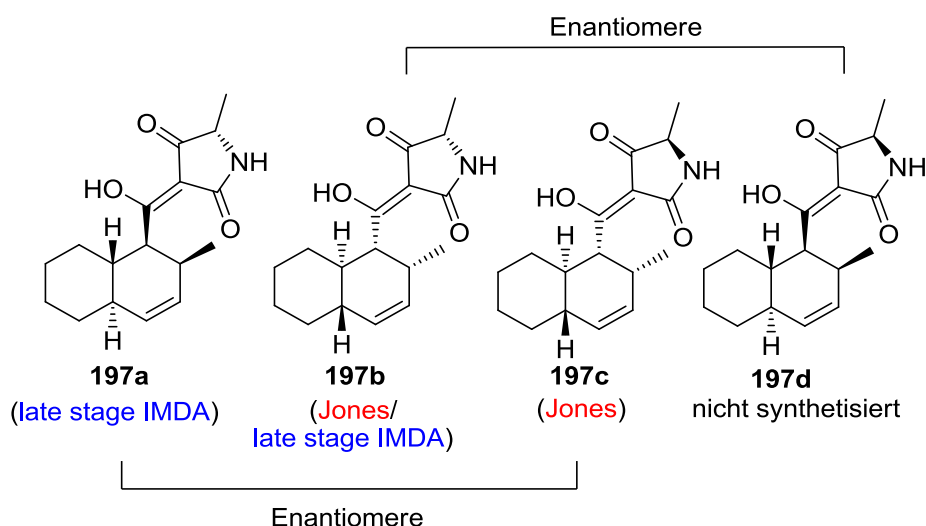


Abbildung 28: Darstellung aller möglichen *endo*-Isomere von TA-289 (**197**) sowie Darstellung der Enantiomerenpaare (**197a** + **197c**) und (**197b** + **197d**).

Die NMR-Spektren aller Diastereomere sind sehr ähnlich zu dem des Naturstoffs und stehen mit den publizierten Daten im Einklang. Jedoch lässt sich allein über NMR-Spektroskopie keine genaue Bestimmung des richtigen Isomeres erreichen. Dazu reicht die Messgenauigkeit des NMR-Spektrometers nicht aus. Vom natürlichen TA-289 wurde ausserdem kein Drehwert publiziert, was die Bestimmung des genauen Isomers nicht möglich macht. Es wäre nötig, die synthetischen Isomere direkt mit einer Probe des natürlichen TA-289 zu vergleichen. Nur durch gleichzeitige Messung (zum Beispiel Coinjektion auf eine chirale Trennsäule) der synthetischen Isomere mit einer definierten Menge an Naturstoff könnte somit das richtige Isomer bestimmt werden. In den Tabellen 5 und 6 sind die aussagekräftigsten chemischen Verschiebungen der synthetischen Isomere im Vergleich zu dem natürlichen Isomer aufgeführt. In der Abbildung 29 ist das ^1H -NMR-Spektrum des synthetischen TA-289 **197b** gezeigt.

Tabelle 5. Chemische Verschiebungen δ [ppm] indikativer Wasserstoffatome des natürlichen und der synthetischen TA-289 **197** gemessen in Methanol- d_4 .

Nr. des H-Atom	natürlich 197 ^[117]	synthetisch 197b (JONES)	δ (natürlich)– δ (synthetisch)	IMDA
1	3.73	3.73/3.74	0	3.73/3.74
3	5.56	5.58	0.02	5.58
4	5.40	5.41	0.01	5.42
8 _A	1.87	1.88	0.01	1.88
10	0.93	0.93	0	0.93
5'	3.90	3.88	–0.02	3.89
6'	1.31	1.30	–0.01	1.30

Tabelle 6. Chemische Verschiebungen δ [ppm] der Kohlenstoffatome des natürlichen und synthetischen TA-289 **197** gemessen in Pyridin- d_5 .

Nr. des C-Atom	TA-289 (Lit.) ^[117]	L-IMDA 197a	L-IMDA 197b	L-JONES 197b	D-JONES 197c
9	196,8	0,3	0,3	0,38	0,43
1	47,4	0,23	0,2	0,16	0,29
2CH	33,5	0,4	0,4	0,32	0,40
3	131,8	–0,18	–0,16	0,21	0,30
4	131,2	–0,36	–0,34	0,32	0,40
4a	42,8	0,5	0,5	0,44	0,40
5CH ₂	33,5	0,3	0,3	0,34	0,30
6	27	0,4	0,4	0,35	0,30
7	27	0,4	0,4	0,33	0,30
8	30,5	0,5	0,4	0,47	0,30
8a	36,5	0,4	0,4	0,37	0,20
12	18,3	0,36	0,41	0,3	0,20
2'	176	0,2	2,1	–0,08	1,70
3'	102,4	0,5	0,4	0,52	0,52
4'	192,1	0,1	0,1	–0,05	0,15
5'	58	0,5	0,5	0,34	0,24
6'	17,7	0,27	0,29	0,24	0,20

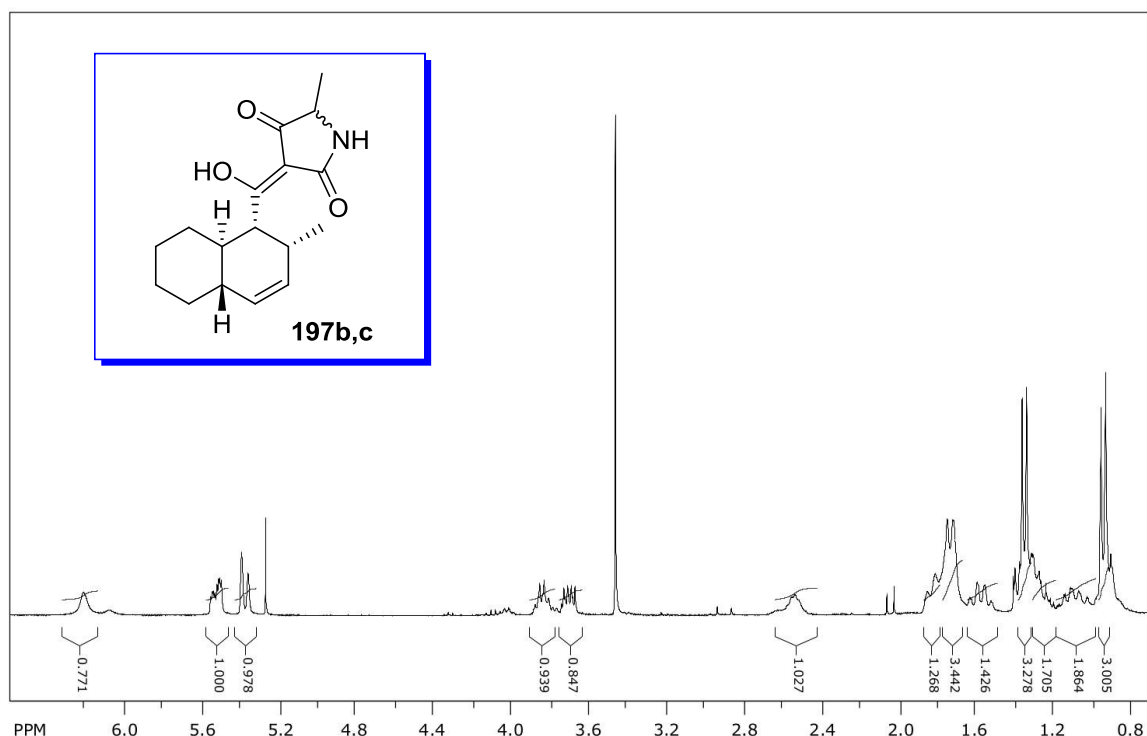


Abbildung 29: ^1H -NMR Spektrum der Isomerenmischung TA-289 **197b,c** gemessen in CDCl_3 .

Abschließend soll noch ein weiterer wichtiger Punkt zu natürlichen und synthetisch dargestellten 3-Acyltetramsäuren erörtert werden. Aufgrund Ihrer Tautomerie müssen natürliche sowie synthetische 3-Acyltetramsäuren nicht unbedingt identische spektroskopische Daten aufweisen. Je nachdem aus welchem synthetischen Umfeld sie entstanden: In Abbildung 30 ist als Beispiel aufgeführt, wie das ^{13}C -NMR des JONES-Acylierungsproduktes direkt im Anschluss nach der Reaktion aussieht. Der BF_2 -Komplex hat eine genau definierte amidische Komplexorientierung (vgl. hierzu Kap. 3.5.4). Das führt dazu, dass ein direkt nach der Reaktion gemessenes NMR-Spektrum noch eindeutig *Z*-exo-Enol Tautomere zeigt welche nach Lagerung und erneutem Lösen sich in *E*-exo-Enole umwandeln. Dieses Muster ist sehr häufig ebenso in einem HPLC-Chromatogramm zu erkennen. Dieser Punkt ist auch sehr wichtig um zu verstehen, dass Konformationsisomere wie *exo*- und *endo*-Enol Tautomere in einem NMR-Spektrum abweichen. Epimere weisen in der Regel eine deutlich geringere Abweichung der Signale in einem NMR-Spektrum auf.

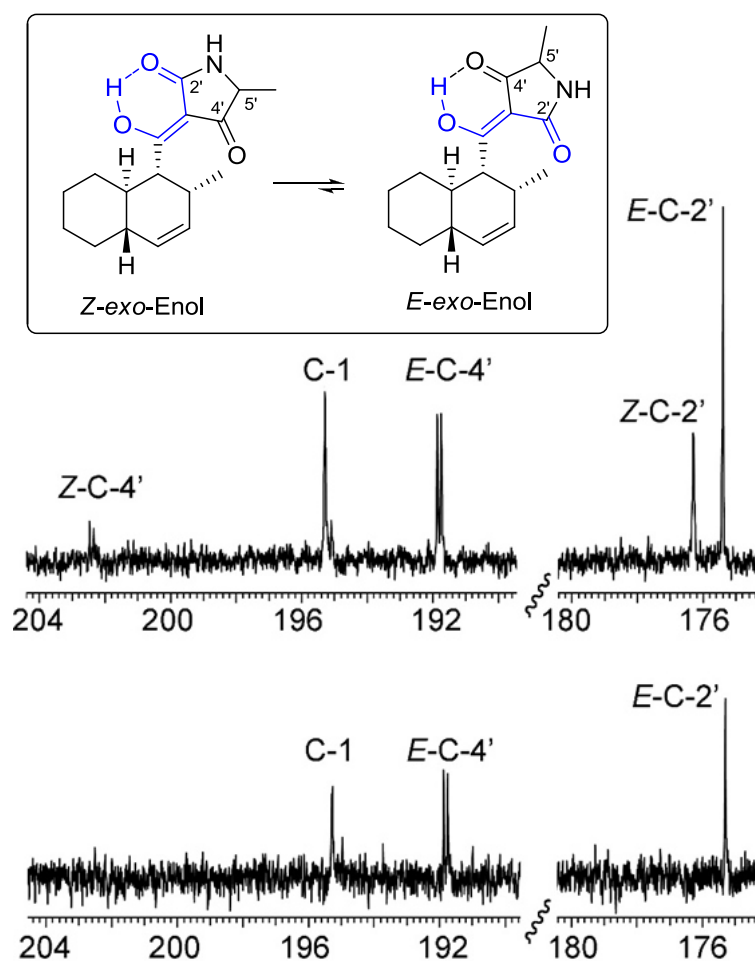


Abbildung 30. ^{13}C NMR Spektrum (Carbonylregion, CDCl_3) einer 1:1 Mischung von **197b** und **197c** dargestellt über Jones-Acylierung. Oben: sofort nach HPLC Aufreinigung. Unten: nach Lagerung und erneutem Lösen.

4 Zusammenfassung

4.1 Beiträge zur Synthese von Discodermid

Im ersten Teil der Arbeit wurden Modellstudien zum Aufbau des Macrocyclus von Discodermid *trans*-**132** mit *trans*-konfigurierter Enamideinheit bearbeitet (Abbildung 31). Für die Untersuchungen wurde Discodermid zum Modell **133** vereinfacht. Diese Modellverbindung weist keine β -Hydroxyfunktion in der Ornithineinheit auf. Auch der Tricyclus wurde auf eine Cyclohexyleinheit vereinfacht. Die Untersuchungen zur Synthese des Tricyclus wurden an der Universität Stuttgart in einer Kooperation bearbeitet. Der Aufbau der Tetramsäureeinheit sollte durch eine Ph_3PCCO -vermittelte Cyclisierung eines geschützten Ornithinesters erfolgen. Im nächsten Schritt sollte eine 3-Komponenten-Reaktion der entschützten δ -Aminogruppe der Ornithineinheit mit Ph_3PCCO und dem entsprechenden Aldehyd zu einem Enamid führen welches anschließend an 3-Position der Tetramsäure mit Ph_3PCCO acyliert und in einer WITTIG-Reaktion zum Macrocyclus cyclisiert werden sollte.

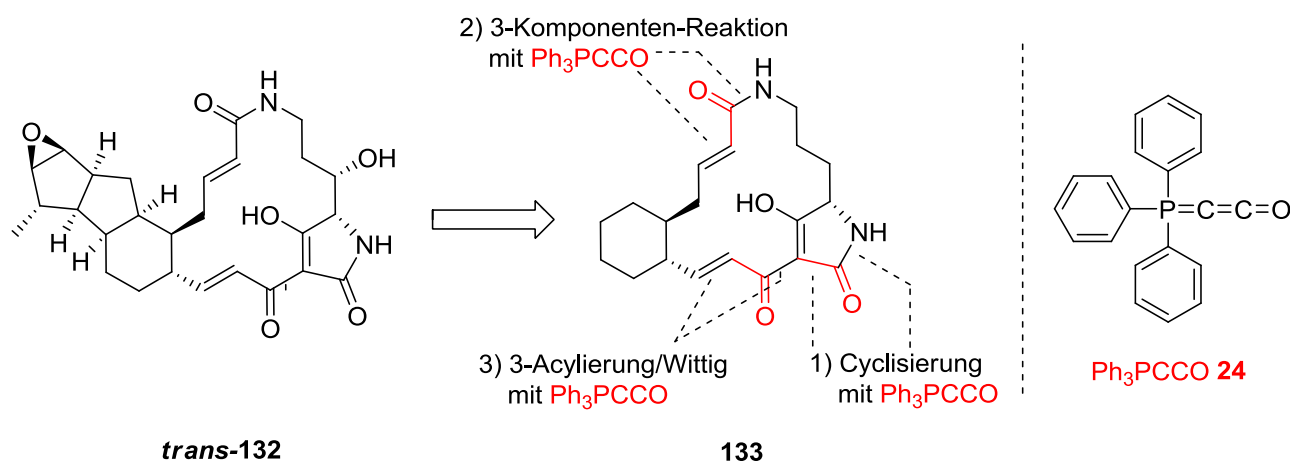
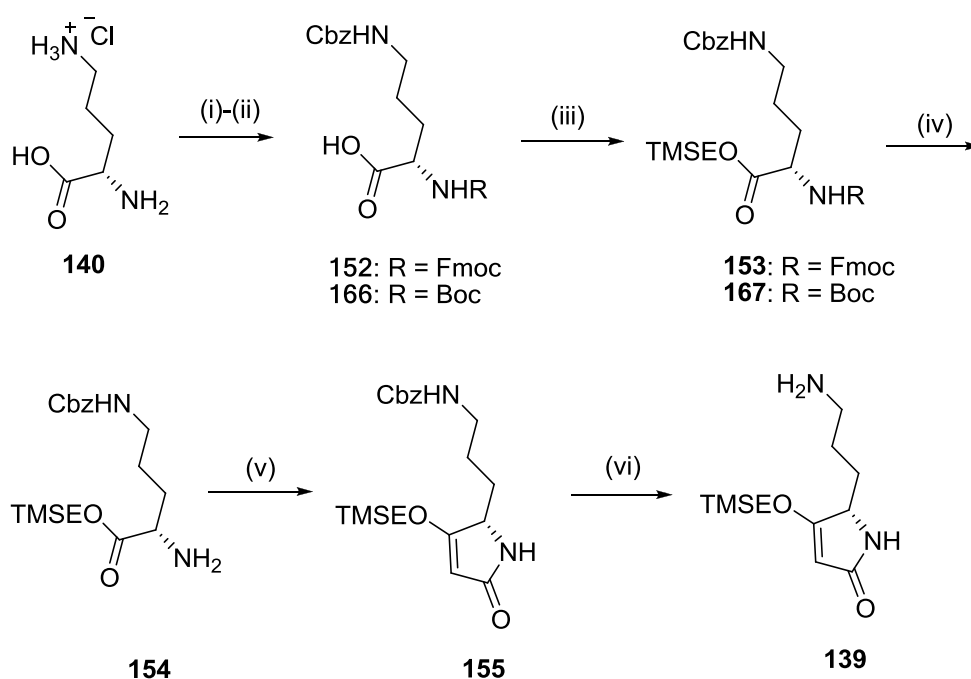


Abbildung 31: Vereinfachung von *trans* Discodermid (*trans*-**132**) zu Modell **133** und geplante Zerlegung unter dreimaliger Verwendung von Ph_3PCCO (**24**).

Das dafür benötigte Aminotetramat **139** wurde ausgehend von L-Ornithin synthetisiert (Schema 74). Hier ist eine Route über eine Ph_3PCCO -vermittelte Cyclisierung zum Tetramat eben auch erforderlich gewesen, da der TMSE-Ester als Schutzgruppe in der 3-Komponentenreaktion fungiert und Tetramate auf diese Weise am Besten zugänglich sind. L-Ornithin wurde zu Beginn der Synthese über den Kupferkomplex an beiden Aminogruppen orthogonal geschützt. In α -Position konnte Boc sowie Fmoc

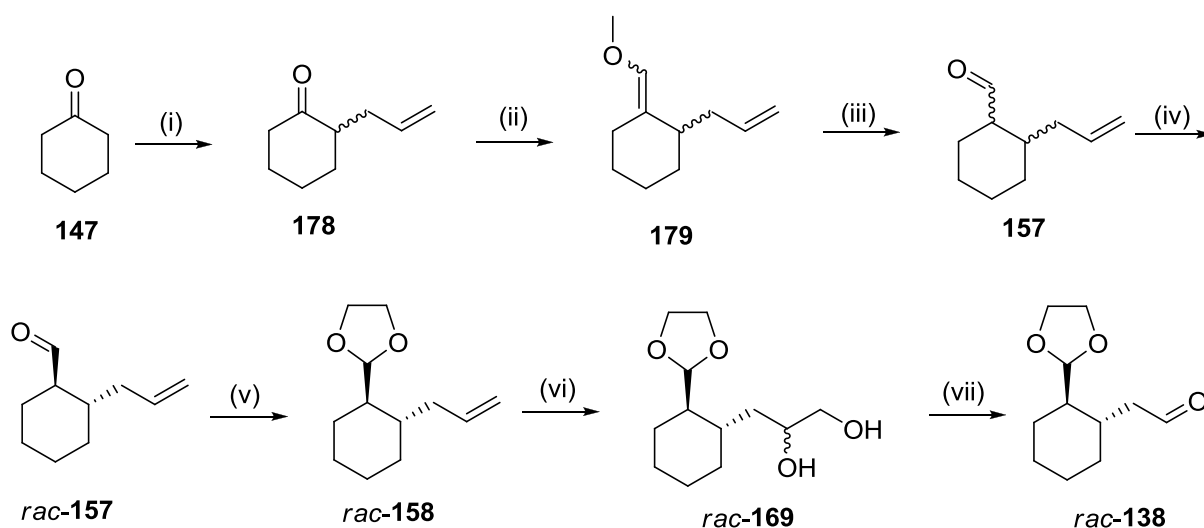
als Schutzgruppe verwendet werden. Die Boc-Schutzgruppe erwies sich allerdings als besser abspaltbar, da die Entfernung dieser Schutzgruppe keine, im Vergleich zur Fmoc-Schutzgruppe aufwendige säulenchromatographische Aufreinigung benötigte.



Schema 74: Synthese von Amino-TMSE-Tetramat **139**. Reagenzien und Bedingungen: (i) a) $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, CbzCl, $\text{H}_2\text{O}/\text{Aceton}$, RT, b) Na_2EDTA , RF, 55 % über 2 Stufen; (ii) Für **152**: Fmoc-Suc, NaCO_3 , 1,4-Dioxan, 100%; für **166**: NaOH , Boc_2O , Dioxan, RT, 83 %; (iii) Für **153**: a) Piv_2O , Et_3N , CH_2Cl_2 , RT b) TMSEOH, DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 60%; Für **166**: a) DCC, TMSEOH, CuI , RT, 100%; b) **166**, THF, RF, 43%; (iv) für **153**: 40% Piperidin/ CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 , 0°C , 76%; für **167**: a) HCl/Dioxan (4 M), b)

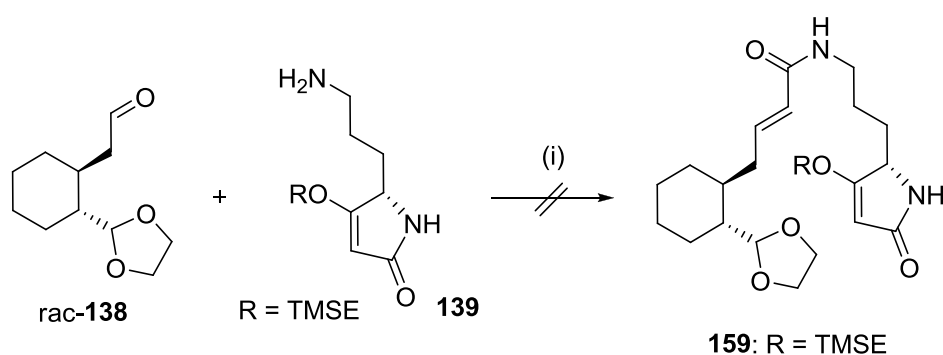
CO_3 -Lsg, 100%; (v) Ph_3PCCO , THF, RF, 79%; (vi) H_2 , Pd/C , MeOH , 1 atm, RT, 85%.

Nach Veresterung zum TMSE-Ester konnte dieser in α -Stellung entschützt und zum Tetramat **155** cyclisiert werden. Hydrogenolyse führte anschließend zum gewünschten Aminotetramat **139**. Der für die Kupplung benötigte Dialdehyd **138** konnte über eine Strategie aufgebaut werden, welche ebenso unter Verwendung des SAMP-Hydrazons einen stereoselektiven Aufbau ermöglicht (Schema 75). Nach α -Alkylierung von Cyclohexanon zu α -Allylcyclohexanon (**178**) wurde dieses in einer WITTIG-Reaktion zum Enolat **179** umgesetzt. Saure Hydrolyse des Enolat führte zu Aldehyd **157** welcher im selben sauren Milieu zum *trans*-Aldehyd *rac*-**157** isomerisiert werden konnte. Eine Schützung als Dioxolan und Dihydroxylierung sowie eine anschließende CRIEGEE-Spaltung führten schließlich zum Modellaldehyd *rac*-**138**.



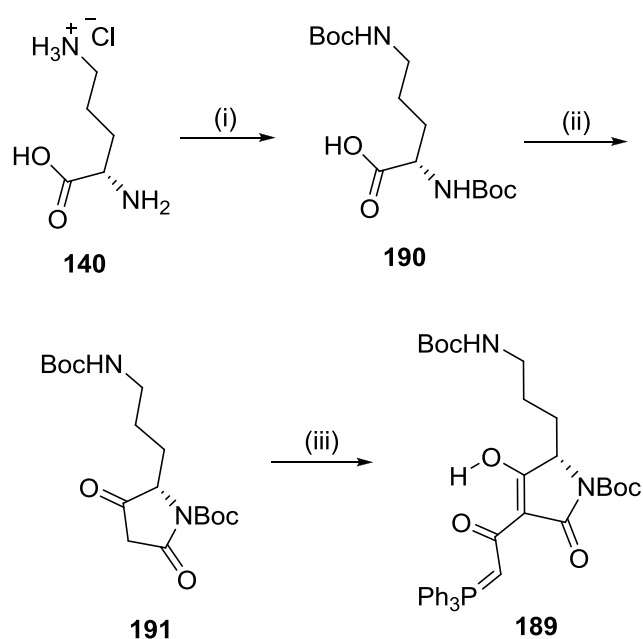
Schema 75: Synthese von Dialdehyd *rac*-138. Reagenzien und Bedingungen: (i) a) NaNH₂, Diethylether, RT; b) Allylbromid, Diethylether, RT, 46%; : (ii) a) (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid, 2.5 M *n*-BuLi, THF, 0°C; b) 178, THF, 70%; (iii)-(iv) 2 N HCl, THF, RT, 46%; (v) Ethylenglycol, PPTS, Benzol, RF, 86%; (vi) a) K₂OsO₄ x 2 H₂O, *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid, Aceton/H₂O, 0°C; b) Na₂SO₃, Aceton/H₂O, RT, 72%; (vii) Pb(CH₃COO)₄, CH₂Cl₂, RT, 92%.

Es wurde anschließend versucht das TMSE-Aminotetramat **139** mit Ph₃PCCO und Modellaldehyd in einer 3-Komponenten-Reaktion umzusetzen. Dies verlief jedoch ohne Erfolg. In der Kälte reagierte das TMSE-Tetramat nicht mit Ph₃PCCO und in der Hitze war kein Edukt mehr zu finden. Vermutlich führte das Erhitzen des Tetramates unter Amidierung des vinylogenen Esters zum Ringschluss oder zur Polymerisation, bevor es an Ph₃PCCO addiert werden konnte (Schema 76).



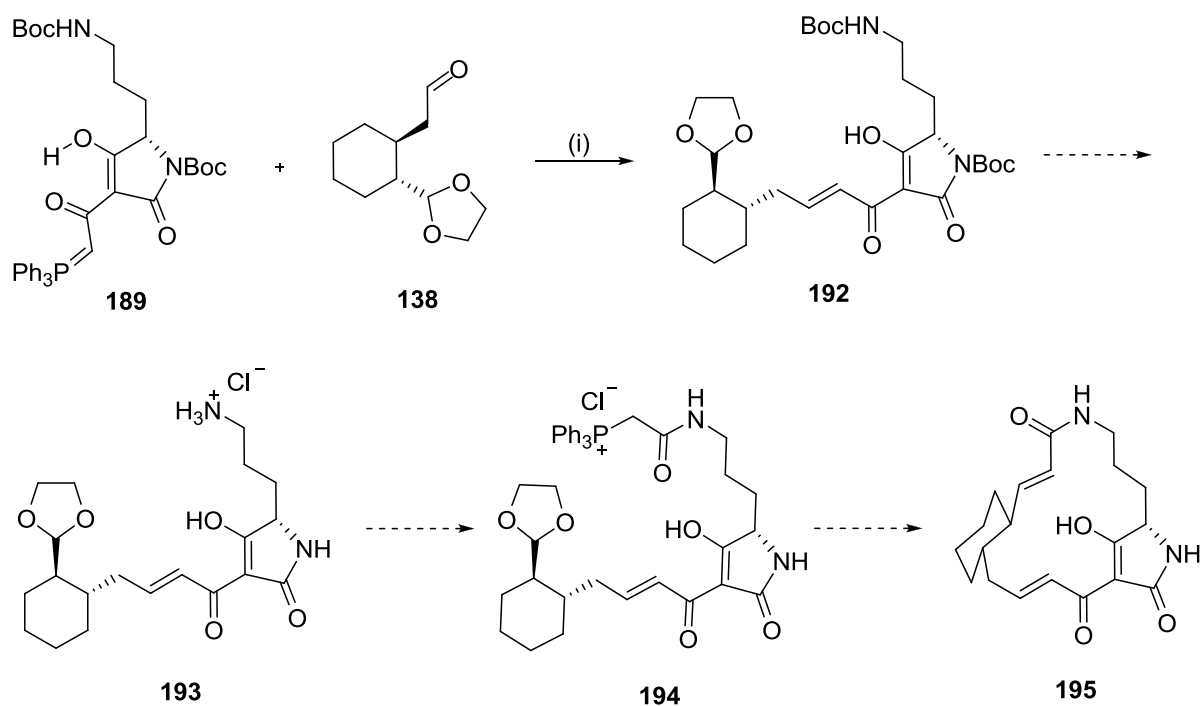
Schema 76: Kupplungsversuche der Bausteine *rac*-138 und **139**. Reagenzien und Bedingungen: (i) Ph₃PCCO (**24**), THF, RF.

Daraufhin wurde eine inverse Strategie durchgeführt. Es wurde hierbei Ornithin *bis*-Boc geschützt und mit Meldrumsäure zur Tetramsäure **191** cyclisiert. Tetramsäure **191** wurde anschließend mit Ph₃PCCO zum 3-Acyllylid **189** umgesetzt (Schema 77).



Schema 77: Synthese des 3-Acyllylides **189**. Reagenzien und Bedingungen: (i) NaOH, Boc₂O, Dioxan/H₂O, RT, 95%; (ii) a) Meldrumsäure, DMAP, CH₂Cl₂, RT → 0 °C; b) **190**, EDC · HCl, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 98%; (iii) Ph₃PCCO (**24**), THF, RT, 100%.

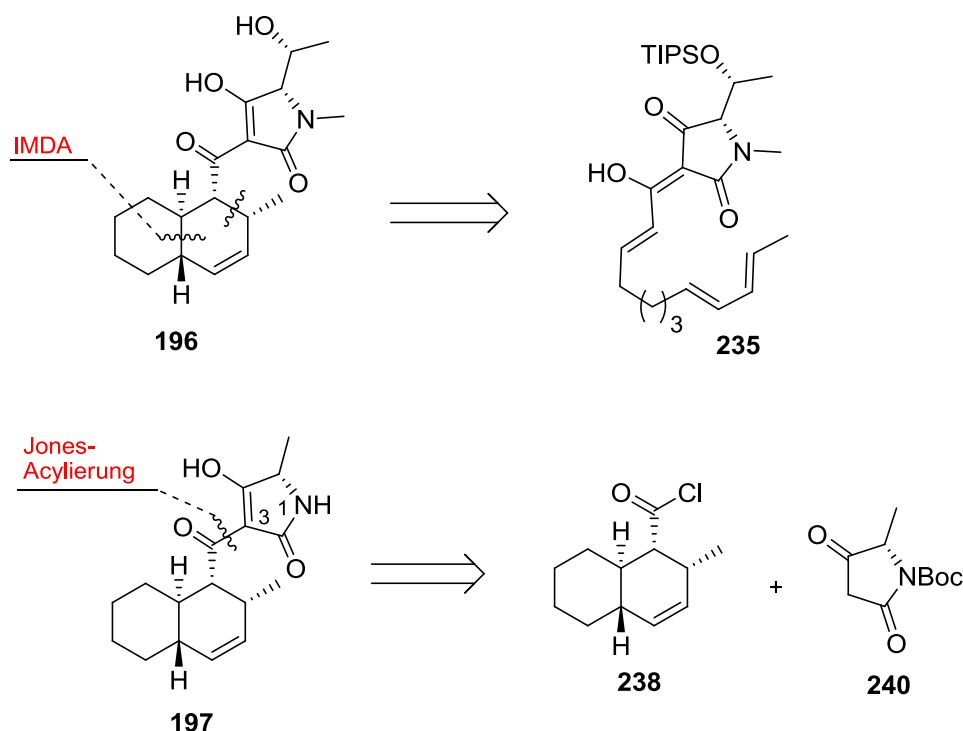
Für die Kupplung wurde derselbe Aldehyd wie in der ersten Strategie verwendet, da die Vororientierung gleich und auch die Kettenlänge identisch ist. Es war möglich den Aldehyd **138** mit 3-Acyllylid **189** in 20%iger Ausbeute zur entsprechenden 3-Acyltetramsäure **192** zu acylieren. Es fehlen nur noch die Entschützung der Boc-Schutzgruppen sowie die Amidierung und WITTIG-Reaktion zum Macrocyclus (Schema 78). Diese Reaktionen wurden in dieser Arbeit nicht mehr bearbeitet und sind Teil der Dissertation meiner Nachfolgerin.



Schema 78: Synthese von 3-Acyltetramsäure **192**. Reagenzien und Bedingungen: (i) a) KO^tBu, THF, RF, 20 min; b) RCHO **138**, THF, RF, 20%.

4.2 Totalsynthese von Methiosetin und TA-289

Im zweiten Projekt dieser Arbeit ging es um die ersten Totalsynthesen von Methiosetin **196** und TA-289 **197**. Alle vorher bekannten Synthesen zu Decalinoyltetramsäuren fanden über eine LACEY-DIECKMAN-Cyclisierung statt. In diesem Projekt sollte eine Strategie Verwendung finden welche an Decalinoyltetramsäuren derzeit noch nicht verwendet wurde. Der Aufbau konnte zum einen über eine „late-stage“-IMDA-Reaktion und zum anderen über eine Acylierung an C-3 nach JONES erfolgen (Schema 79).



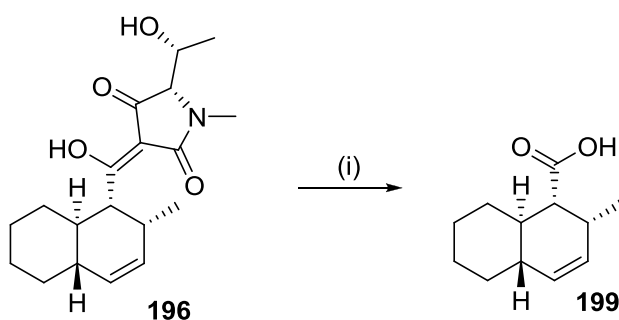
Schema 79: Strukturen von Methiosetin **196** sowie TA-289 **197**. Für den Aufbau von Methiosetin wurde eine „late-stage“-IMDA-Reaktion und für TA-289 eine JONES-Acylierung verwendet.

Methiosetin konnte hierbei in einer „late-stage“-IMDA-Reaktion synthetisiert werden. Es wurde Magnesiumorganyl **214** mittels einer cupratvermittelten sp^3 - sp^3 -Kupplung mit Sorbinolacetat **215** gekoppelt. Nach Enschtzung zum Aldehyd **204** konnte dieser mit dem 3-Acylylid **236** zu Trien **235** umgesetzt werden. Das 3-Acylylid war aus der Tetramsäure **200** durch Acylierung mit Ph_3PCCO (**24**) zugänglich. Es zeigte sich anschließend, dass durch die Wahl der Lewissäure eine Bildung von definierten *O, O*-Chelaten **237** möglich war. Diese definierten Chelate zeigten eine ausreichend starke Substratinduktion um das Methiosetin Isomer **196** selektiv zu erzeugen (Schema 80). Diese Substratinduktion ist auf das Vorhandensein der sterisch sehr anspruchsvollen TIPS-Schutzgruppe zurückzuführen.



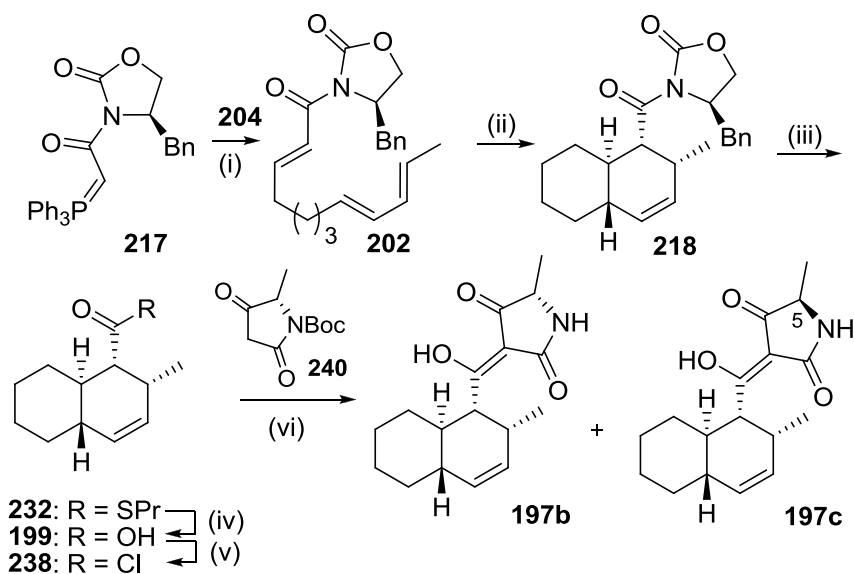
(vii) *Protokoll A* a) $\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$, RT; b) MeOH, RF, 29%; *Protokoll B* HF, THF, RT, 59%.

Das somit erhaltene synthetische Isomer entspricht der postulierten Struktur von Methiosetin.



Schema 81: Synthese von Decalinsäure **199** mittels oxidativer Spaltung. Reagenzien und Bedingungen: (i) 30%ig H_2O_2 , 1 M NaOH, MeOH, RT, 35%.

Für TA-289 **197** wurde aufgrund des zu kleinen Restes an C-5 keine Substratinduktion beobachtet und so wurde über die „late-stage“-IMDA-Strategie eine 1:1 Mischung aus den beiden *endo*-Cyclisierungsprodukten erhalten. Ebenso zeigte eine JONES-Acylierung eine Isomerisierungsneigung und führte so zu einer Anreicherung an ungewünschten Isomer **197c** durch Epimerisierung an C-5. Das gewollte Isomer **197b** lag nach Optimierung der Reaktionsbedingungen als 6:4 Mischung mit dem C-5 Epimer **197c** vor.



Schema 82: Synthese von TA-289 (**197b** + **197c**). Reagenzien und Bedingungen: (i) Toluol, 80°C, 58%; (ii) 0.9 M Me_2AlCl in *n*-Hexan, CH_2Cl_2 , -30 °C, 99%; (iii) Propanthiol, *n*-BuLi, THF, 0°C, 99%; (iv) AgNO_3 , Dioxan/ H_2O , RF, 93%. (v) SOCl_2 , CH_2Cl_2 , RT, 100%; (vi) a) $\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$, Diethylether, μw , 60 °C; b) MeOH, RF, 35%.

5 Summary

5.1 Contributions to the synthesis of discodermide

The first part of this thesis focused on model studies for the formation of the macrocycle of discodermide *trans*-**132** with *trans*-configured enamide moiety (figure 32). For the model studies, discodermide was simplified to model **133**. This model compound lacks the β -hydroxy function in the L-ornithine moiety. The pentalene tricycle was also simplified to a cyclohexyl moiety. The synthesis of this western part of discodermide is being investigated at the University of Stuttgart. The tetramic acid core was to be created with Ph_3PCCO by cyclization of a protected ornithine ester. The deprotected δ -amino group of the latter was to undergo a 3-component reaction with Ph_3PCCO and the corresponding aldehyde. 3-acylation of the free tetramic acid with a third equivalent of Ph_3PCCO to the 3-acyl ylide and WITTIG-olefination of the latter was originally planned to complete the macrocyclization.

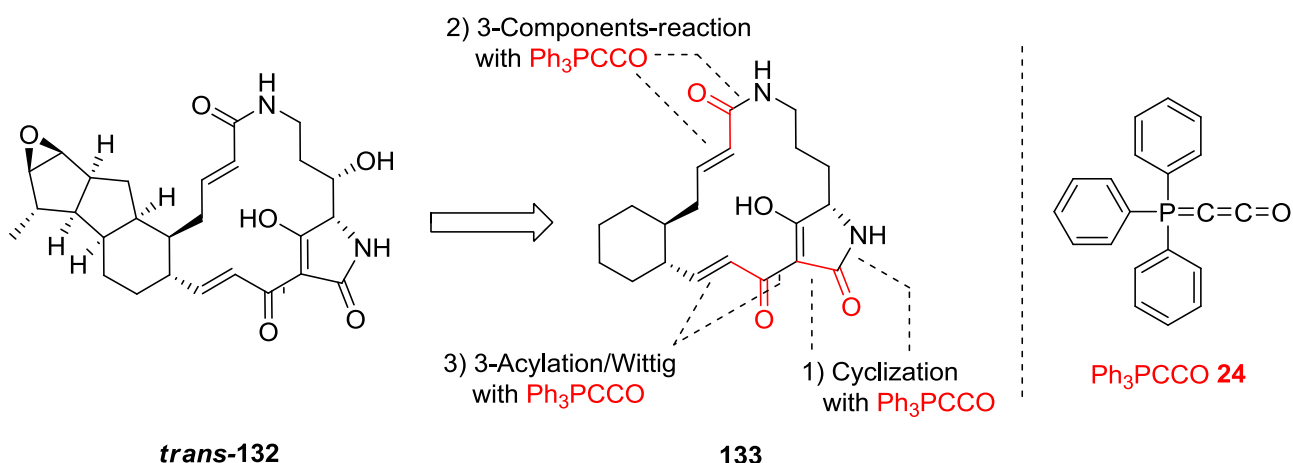
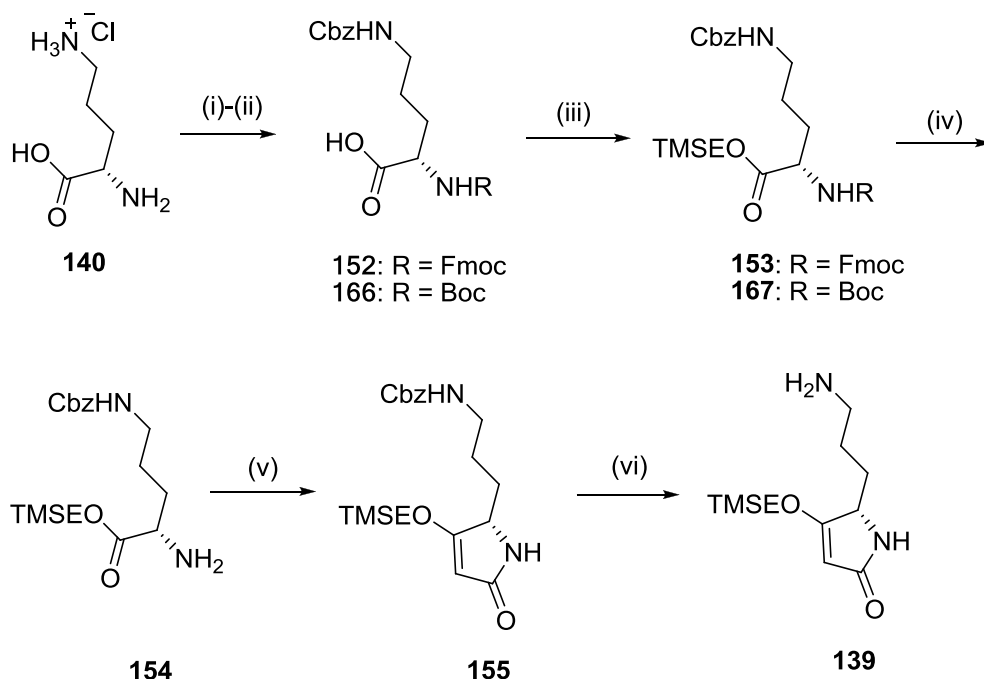


Figure 32: Simplification of *trans*-discodermide (*trans*-**132**) to the model **133** and the retrosynthetic approach to its synthesis by usage of Ph_3PCCO (**24**).

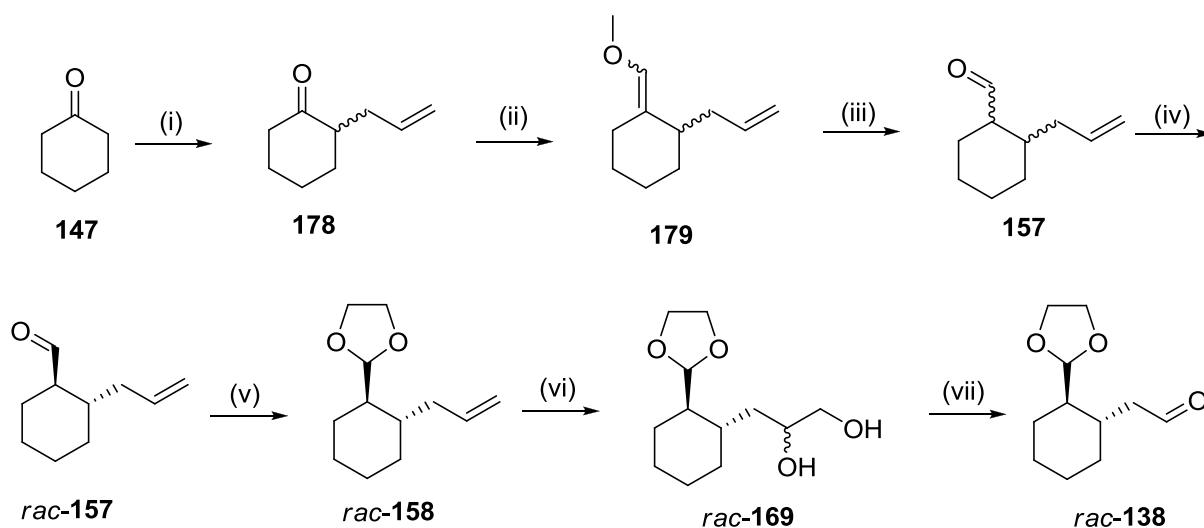
The aminotetramate **139** required for this route was synthesized from L-ornithine (scheme 83). A route via a Ph_3PCCO -mediated cyclization to the tetramate was required because the TMSE ester in the tetramate acts as a protecting group in the following 3-component reaction and are thus best accessible. At the beginning of the synthesis L-ornithine was protected selectively at the δ -amino group via the copper complex. In the α -position, Boc and Fmoc were used as a protective group. However, the Boc protective group was found to be more practicable because the removal of this

protective group did not require a column chromatography purification in comparison to the Fmoc group.



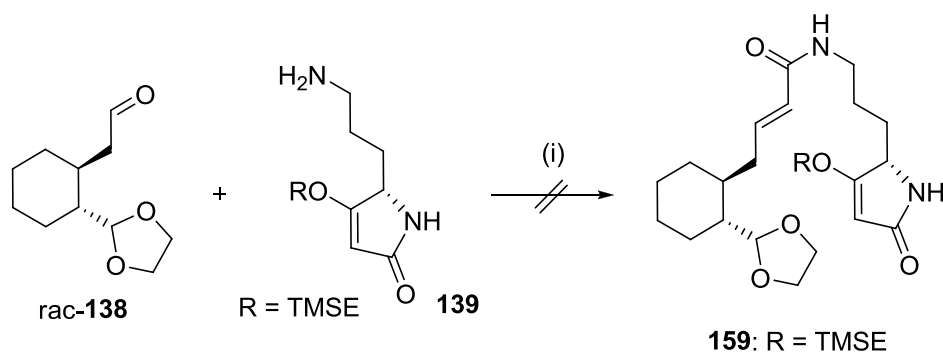
Scheme 83: Synthesis of Amino-TMSE-tetramate **139**. Reagents and conditions: (i) a) $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, CbzCl , $\text{H}_2\text{O}/\text{acetone}$, rt, b) Na_2EDTA , rf, 55 % over 2 steps; (ii) for **152**: Fmoc-Suc, NaCO_3 , dioxane, 100%; for **166**: NaOH , Boc_2O , dioxane, rt, 83%; (iii) for **153**: a) Piv_2O , Et_3N , CH_2Cl_2 , rt b) TMSEOH , DMAP, CH_2Cl_2 , rt, 60%; for **166**: a) DCC , TMSEOH , CuI , rt, 100%; b) **166**, THF, rf, 43%; (iv) for **153**: 40% piperidine/ CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 , 0°C , 76%; for **167**: a) $\text{HCl}/\text{dioxane}$ (4 M), b) Na_2CO_3 -solution, 100%; (v) Ph_3PCCO (**24**), THF, rf, 79%; (vi) H_2 , Pd/C , MeOH , 1 atm, rt, 85%.

After esterification to the TMSE ester the α -position was deprotected and cyclized to tetramate **155**. Hydrogenolysis then led to the desired aminotetramate **139**. The dialdehyde building block **138** that was required for the coupling, was built up via a strategy which would also allow a stereoselective approach by using the SAMP hydrazone (Scheme 84). After α -allylation of cyclohexanone, ketone **178** was converted to the enol ether **179** in a WITTIG reaction. Acidic hydrolysis of the latter led to aldehyde **157**, which was then isomerized under acidic conditions to *trans*-aldehyde *rac*-**157**. Protection as dioxolane, dihydroxylation to *rac*-**169** and subsequent CRIEGEE-cleavage finally led to the model aldehyde *rac*-**138**.



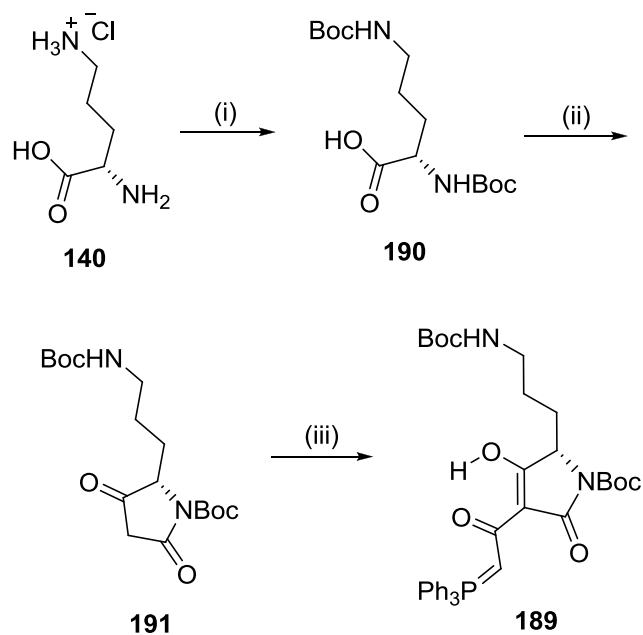
Scheme 84: Synthesis of dialdehyde *rac*-**138**. Reagents and conditions: (i) a) NaNH₂, Et₂O, rt; b) allylbromide, Et₂O, rt, 46%; ; (ii) a) (methoxymethyl)triphenylphosphoniumchloride, 2.5 M *n*-BuLi, THF, 0°C; b) **178**, THF, 70%; (iii)-(iv) 2 N HCl, THF, rt, 46%; (v) ethylenglycole, PPTS, benzene, rf, 86%; (vi) a) K₂OsO₄ x 2 H₂O, *N*-methylmorpholin-*N*-oxide, acetone/H₂O, 0°C; b) Na₂SO₃, acetone/H₂O, rt, 72%; (vii) Pb(CH₃COO)₄, CH₂Cl₂, rt, 92%.

Subsequently, the TMSE aminotetramate **139** was reacted with Ph₃PCCO and model aldehyde in a 3-component reaction. However, this was unsuccessful. Under cold conditions, the TMSE tetramate did not react with Ph₃PCCO and under reflux starting material disappeared without formation of the desired product. Presumably, heating the tetramate led to an intramolecular amidation of the vinylogous ester or polymerization before it could be added to Ph₃PCCO (scheme 85).



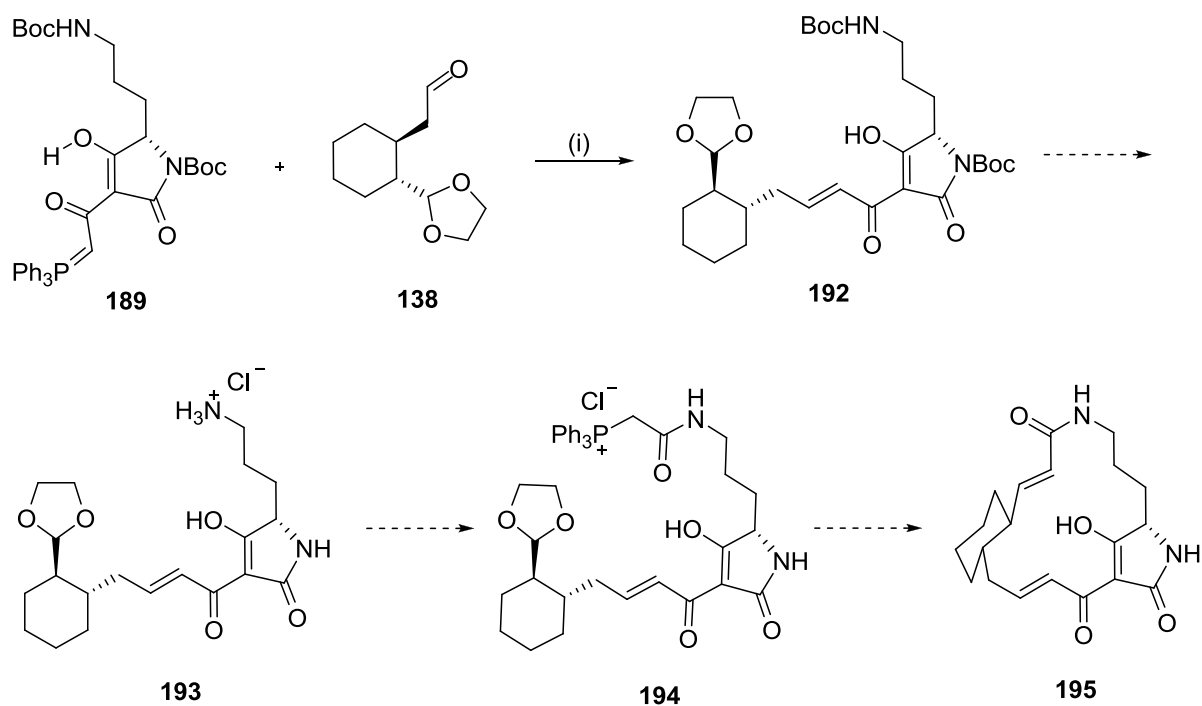
Scheme 85: Attempts of coupling the building blocks *rac*-**138** and **139**. Reagents and conditions: (i) Ph₃PCCO (**24**), THF, rf.

Consequently, an inverse strategy was attempted. Ornithine was *bis*-Boc protected and cyclized to the tetramic acid **191** by Meldrums acid. **191** was then converted to 3-acylylide **189** (scheme 86).



Scheme 86: Synthesis of 3-acylylide **189**. Reagents and conditions: (i) NaOH, Boc_2O , dioxane/ H_2O , rt, 95%; (ii) a) meldrums acid, DMAP, CH_2Cl_2 , rt \rightarrow 0 °C; b) **190**, EDC x HCl, CH_2Cl_2 , 0 °C \rightarrow rt, 98%; (iii) Ph_3PCCO (**24**), THF, rt, 100%.

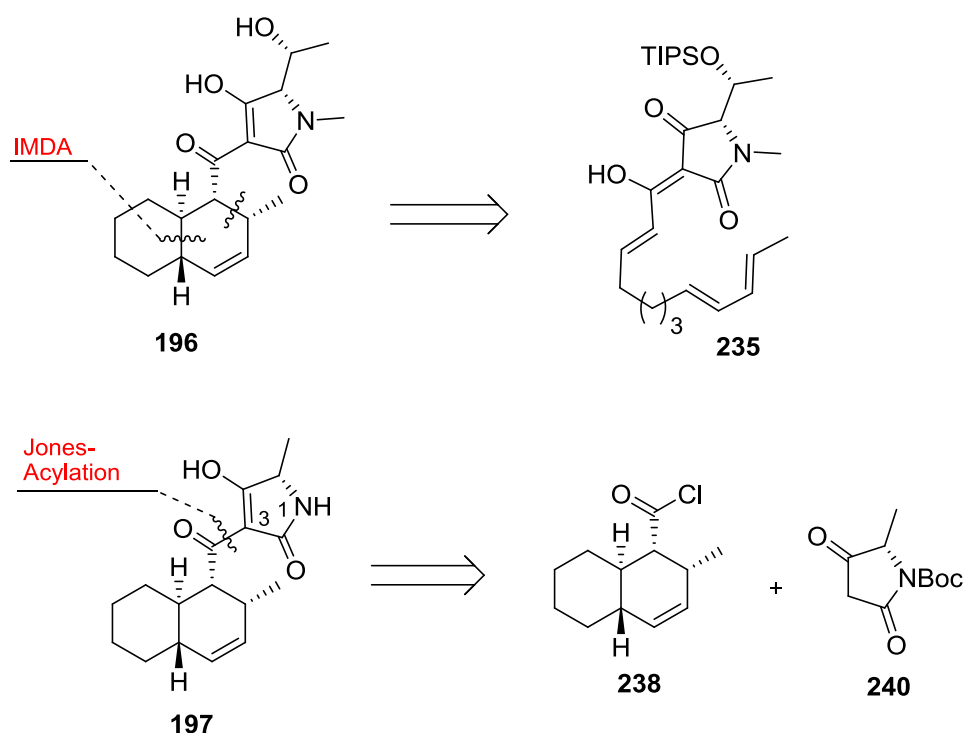
For the coupling, the same aldehyde was used as in the first strategy because the chain length was identical. Aldehyde **138** reacted with ylide **189** in a WITTIG reaction to the corresponding unsaturated 3-acyl tetramic acid **192**. Only the deprotection of the Boc protecting groups, as well as the amidation and WITTIG reaction to the macrocycle, are missing (scheme 87). These reactions are object of my successor's thesis.



Scheme 87: Synthesis of 3-acyltetramic acid **192**. Reagents and conditions: (i) a) KO^tBu , THF, rf, 20 min; b) RCHO **138**, THF, rf, 20%.

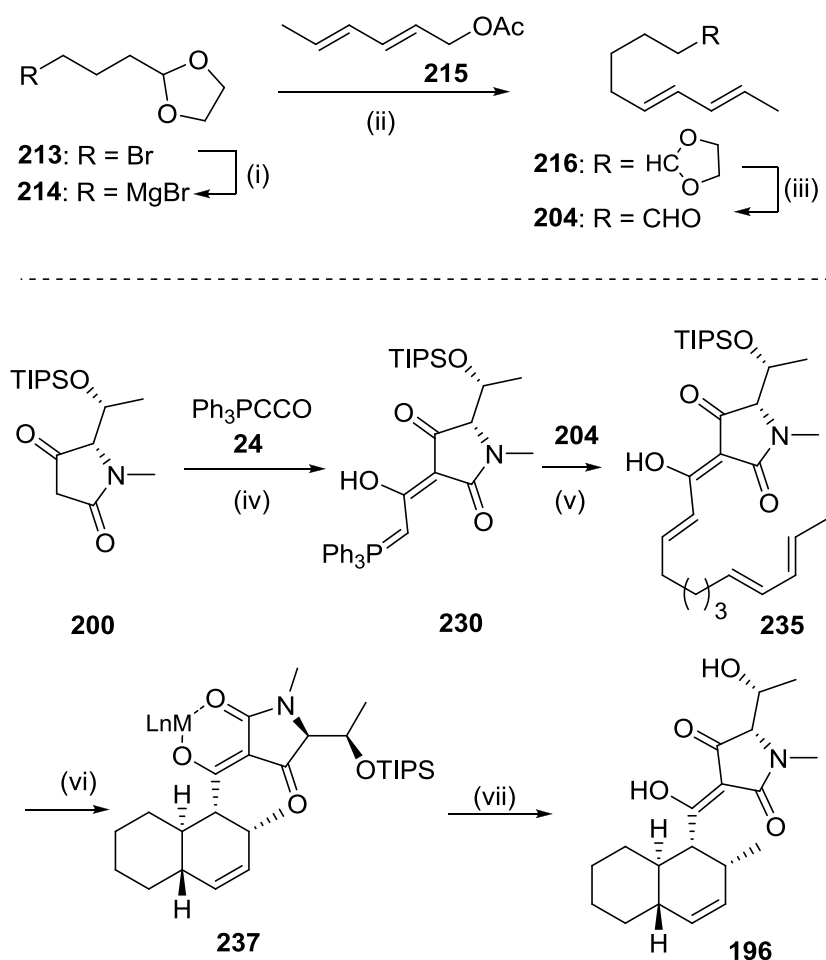
5.2 Totalsyntheses of Methioisetin and TA-289

The second project of this work consisted of the first total syntheses of methioisetin **196** and TA-289 **197**. All previously described syntheses of decalinoyltetramic acids took place via a LACEY-DIECKMANN cyclization. In this project two different strategies were used which had not yet been utilized for decalinoyltetramic acids. On the one hand, the decalinoic bicycle was assembled via „late-stage“-IMDA reaction and on the other hand the preformed decalinoic acid was attached via boron trifluoride mediated “JONES”-acylation of the tetramic acid on C-3 (scheme 88).



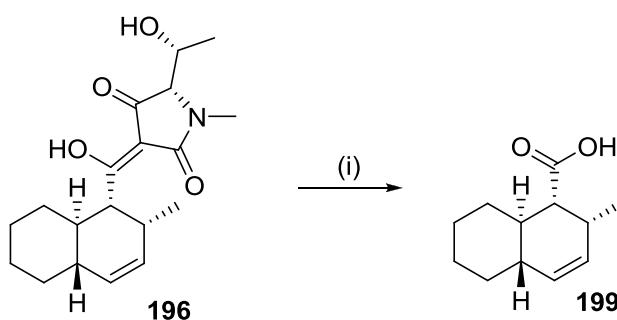
Scheme 88: Structures of Methioisetin **196** and TA-289 **197**. A „late-stage“-IMDA reaction was used for the synthesis of methioisetin and a JONES acylation was used for TA-289.

The synthesis of decadienal **204** started with a cuprate-mediated $\text{sp}^3\text{-sp}^3$ -coupling of Magnesium organyl **214** to sorbinol acetate **215**. After deprotection of dioxolane **216**, the aldehyde **204** was reacted with the 3-acyl ylide **236** to form triene **235**. The 3-acyl ylide **236** was accessible from the tetramic acid **200** by acylation with Ph_3PCCO (**24**). It was subsequently found that the formation of defined O,O chelates **237** was possible by the choice of the right Lewis acid. These defined chelates showed a sufficiently strong substrate induction to selectively produce the methioisetin isomer **196** (scheme 89). This substrate induction was caused by the presence of the sterically demanding TIPS protective group.



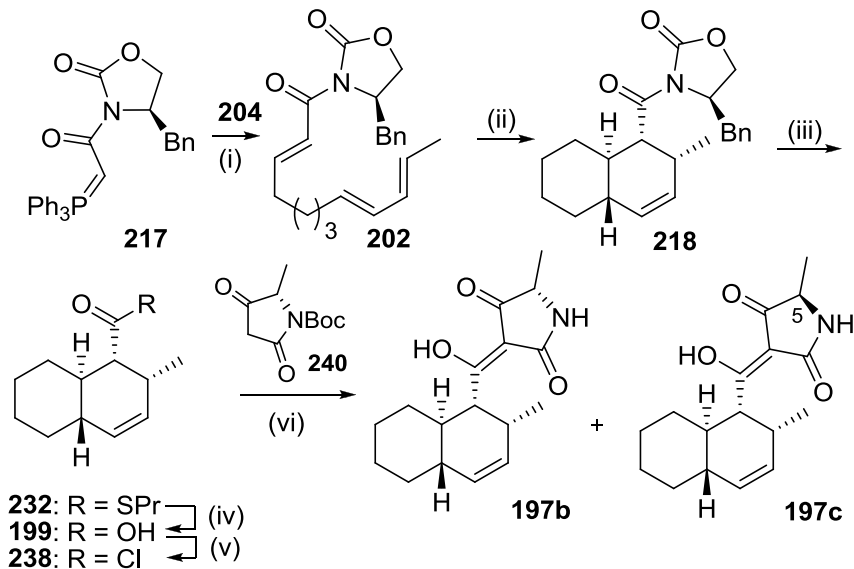
Scheme 89: Synthesis of Methiosetin isomer (**196**). Reagents and conditions: (i) Mg, C₂H₄Br, **213**, THF, rt; (ii) a) **215**, CuBr x Me₂S, THF, -40 °C, b) NaOH, MeOH/THF, RT, 78%; (iii) AcOH, THF/H₂O, 90 °C, 97%; (iv) Ph₃PCCO (**24**), THF, rf, 100%. (v) a) KO^tBu, CH₂Cl₂, rt; b) **204**, CH₂Cl₂, rt, 68%. (vi) *Protocol A* a) 1 M Me₂AlCl in *n*-hexane, CH₂Cl₂, rt; *Protocol B* a) La(OTf)₃, CH₂Cl₂, rt; (vii) *Protocol A* a) BF₃ x OEt₂, RT; b) MeOH, rf, 29%; *Protocol B* HF, THF, rt, 59%.

The absolute stereochemistry was then determined by oxidative cleavage of the methiosetin isomer **196**. The decalinoic acid **199** that was obtained by cleavage was spectroscopically identical with the decalinoic acid **199** for the synthesis of TA-289 **197** (schemes 90 and 91). The thus obtained isomer corresponded to the postulated structure of methiosetin.



Scheme 90: Synthesis of decalinoic acid **199** via oxidative cleavage. Reagents and conditions: (i) 30% H_2O_2 , 1 M NaOH, MeOH, rt, 35%.

However, no substrate induction was observed in the case of TA-289 **197** due to the comparably small residue on C-5. A 1:1 mixture of the two *endo*-cyclization products was obtained via the „late-stage“-IMDA strategy. On the other hand, boron trifluoride mediated JONES acylation showed an isomerization tendency and resulted in the appearance of the undesired C-5 epimer (scheme 91). After optimization of the reaction conditions, the desired isomer **197b** was present as a 6:4 mixture with the C-5 epimer **197c**.



Scheme 91: Synthesis of TA-289 (**197b** + **197c**). Reagents and conditions: (i) toluene, 80°C, 58%; (ii) 0.9 M Me_2AlCl in *n*-hexane, CH_2Cl_2 , -30 °C, 99%; (iii) propanthiole, *n*-BuLi, THF, 0°C, 99%; (iv) AgNO_3 , dioxane/ H_2O , RF, 93%. (v) SOCl_2 , CH_2Cl_2 , rt, 100%; (vi) a) $\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$, Diethylether, μw , 60 °C; b) MeOH, rf, 35%.

C EXPERIMENTELLER Teil

6 Allgemeine Angaben zum experimentellen Teil

6.1 Allgemeine Arbeitsbedingungen

Als Inertgas diente für Reaktionen mit luft- bzw. feuchtigkeitsempfindlichen Chemikalien Argon. Alle Chemikalien stammen von den Firmen *ABCR*, *Bachem*, *Fluka*, *Merck*, *Acros*, *Carbolution*, *TCI* oder *Aldrich* und wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet. Alle technischen Lösungsmittel wurden vor Verwendung destilliert. Für Reaktionen, die nicht unter Inertgas durchgeführt wurden, wurde stets der Reinheitsgrad p. a. verwendet. Für unter Luft- bzw. Feuchtigkeitsausschluss durchgeführte Reaktionen wurden Lösungsmittel der Reinheit p. a. absolutiert. Toluol, THF und Diethylether wurden über Natrium/Benzophenon und CH_2Cl_2 über CaH_2 absolutiert, mit Argon gesättigt über Molekularsieb 3 Å oder 4 Å gelagert.

Die dünnschichtchromatographischen Messungen erfolgten auf Fertigplatten von „*Merck TLC Silica gel 60 F254*“. Die Detektion erfolgte unter UV Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$ oder 360 nm). Als Anfärbereagenz wurde eine Lösung aus konz. H_2SO_4 (15 mL), $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ (2,5 g) und $12 \text{ MoO}_3 \times \text{H}_3\text{PO}_4$ (7,5 g) in H_2O (235 mL) oder aus Vanillin (1 g), Eisessig (12 mL), konz. H_2SO_4 (4 mL) in 100 mL Methanol verwendet.

Für die Säulenchromatographie wurde als stationäre Phase Kieselgel 60 der Firma „*Machery-Nagel*“ mit einer Korngröße von 40 - 63 μm sowie Flashkieselgel der Korngröße 25 - 40 μm verwendet.

6.2 Verwendete Messgeräte

Die NMR-Spektren wurden mit einem „*Bruker DRX 300*“- Spektrometer (300 MHz ^1H -NMR, 75,5 MHz ^{13}C -NMR) oder „*Bruker DRX 500*“- Spektrometer (500 MHz ^1H -NMR, 126 MHz ^{13}C -NMR) aufgenommen. Ausgewertet wurden die Spektren mit Spin-Works 4. Die chemischen Verschiebungen (δ) sind relativ zum Lösungsmittelsignal in (ppm), die Kopplungskonstanten J in (Hz) angegeben. Für die Auswertung der ^1H -NMR Daten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, dd = dupliziertes Dublett, t = Triplett, q = Quartett, qui = Quintett, se = Sextett, hept = Heptett, m = Multiplett.

Für die Aufnahme der IR-Spektren wurde ein „*Spectrum 100 FT-IR*“-Spektrometer der Firma *Perkin Elmer* verwendet, welches mit einer ATR-Probeneinheit ausgestattet ist. Absorptionsbanden sind in (cm^{-1}) angegeben.

Massenspektroskopische Untersuchungen erfolgten mit einem „*Finnigan MAT 8500*“ mit Datensystem *MAT SS 300*. Die Ionisierungsenergie lag bei 70 eV. Falls nicht über einen Direkteinlass wurden die Proben über eine „*Hewlett Packard 5890 Series II*“ GC-Einheit eingebracht. Die relativen Intensitäten der Signale sind, bezogen auf den Basispeak (100 %), in % angegeben. Hochauflösende Massen wurden mit Hilfe eines UPLC/Orbitrap MS Systems von *Thermo Fisher Scientific* im ESI Modus aufgenommen.

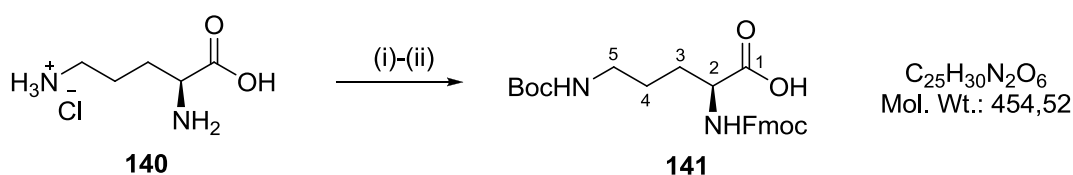
Für gaschromatographische Analysen wurde eine *Carlo Erba HRGC 5160* mit einer DB-5 Silicasäule ($l = 30 \text{ m}$ und $\varnothing = 0.32 \text{ mm}$ von *J&W Scientific*) verwendet. Analytische HPLC Messungen wurden auf einen *Beckmann System Gold Module 126* mit *Diode Array Detector Module 168* durchgeführt.

Schmelzpunkte wurden mit einem *Büchi Melting Point M-565* gemessen und Drehwerte mit einem *Perkin Elmer Polarimeter 343* ($\lambda = 589 \text{ nm}$) bestimmt.

7 Discodermidmodell 133

7.1 Synthese der Tetramsäure 136 und des 3-Acylylides 150

7.1.1 N^{α} -(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl- N^{δ} -tert-butoxycarbonyl-L-ornithin (141)



Schema 92: Synthese von α -Fmoc- ω -boc-ornithin (**141**) über den Kupferkomplex. Reagenzien und Bedingungen: (i) $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, Boc_2O , $\text{H}_2\text{O}/\text{Aceton}$, RT, (ii) a) 8-Quinolinol, RT b) Fmoc-Suc, Aceton, RT, 61%.

Zu einer Lösung aus L-Ornithin Hydrochlorid (16.8 g, 100 mmol) in 2 M wässriger NaOH-Lösung (100 mL) wird eine Suspension von Kupfer(II)acetat Monohydrat (9.9 g, 50 mmol) in Wasser (50 mL) zugegeben. Anschließend wird eine Lösung aus Boc_2O (28.7 g, 130 mmol) in Aceton (200 mL) über 20 min zugetropft. Nach 24 Stunden wird erneut Aceton (100 mL) zugegeben und für weitere 24 Stunden gerührt. Die resultierende Suspension wird zentrifugiert (400 x g, 20 min), der Überstand abdekantiert und der violette Komplex mit einer Mischung aus Aceton und Wasser (2:1) (200 mL) aufgeschlemmt. Diese Prozedur wird insgesamt dreimal durchgeführt. Anschließend wird der Komplex in Aceton (60 mL) und Wasser (75 mL) aufgenommen und mit einer 10%igen wässrigen Na_2CO_3 -Lösung (120 mL) gefolgt von 8-Quinolinol (8.9 g, 62 mmol) gegeben und weitere 60 min gerührt. Zu diesem Reaktionsgemisch wird danach eine Lösung von 9-Fluorenylmethyl-succinimidylcarbonat (15.0 g, 45 mmol) in Aceton (60 mL) zugetropft. Nach weiteren 60 min Rühren wird das entstandene Kupferquinolinat abfiltriert und mit Wasser (150 mL) gewaschen. Die wässrigen Filtrate werden vereinigt und anschließend im Vakuum vom Aceton befreit. Die überbleibende wässrige Lösung wird zur Entfernung von überschüssigem 8-Quinolinol mit Toluol (3 x 100 mL) extrahiert. Anschließend wird das Produkt mit Ethylacetat (3 x 150 mL) aus der wässrigen Lösung extrahiert. Nach Waschen mit 0.25 M wässriger HCl-Lösung (3 x 100 mL) wird über Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum das Lösungsmittel entfernt. Nach erneutem Lösen in Ethylacetat (120 mL) unter Rückfluss werden *n*-Hexan (90 mL) zugegeben, worauf das Produkt über Nacht

kristallisiert. Nach Filtration und Trocknung wird **141** (27.72 g, 61 mmol, 61%) als weißer Feststoff erhalten.

Schmp.: 112 °C (Lit.: ^[72] 112 °C)

Drehwert: $[\alpha]_D = -7.4$ (20 °C, $c = 1$, DMF) (Lit.: ^[72] -7.95 (20°C, $c = 1$, DMF))

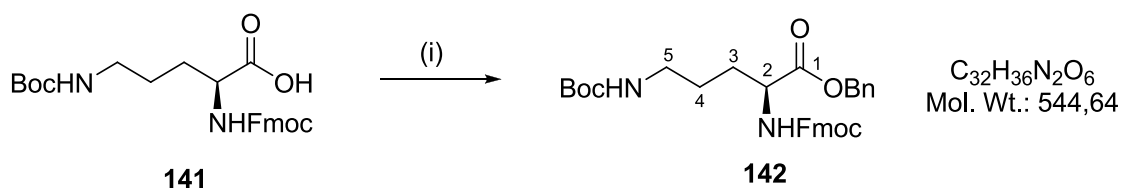
IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3390 (w), 3344 (w), 2983 (w), 1724 (s), 1677 (m), 1545 (m), 1522 (m), 1450 (w), 1411 (w), 1368 (w), 1296 (m), 1276 (w), 1208 (m), 1057 (m), 1116 (m), 859 (w), 770 (w), 741 (s), 668 (m).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.37 (s, 9H, Boc), 1.41-1.52 (m, 2H, H-4), 1.52-1.63 (m, 1H, H-3), 1.65-1.78 (m, 1H, H-3), 2.86-2.98 (m, 2H, H-5), 3.87-3.99 (m, 1H, CH-Fmoc), 4.22-4.31 (m, 2H, CH₂-Fmoc), 4.35-4.45 (m, 1H, H-2), 6.80 (t, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 1H, Boc-Urethan-NH), 7.26-7.47 (m, 4H, Fmoc), 7.62 (d, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 1H, Fmoc-Urethan-NH), 7.72 (d, 2H, ³J_{HH} = 7.9 Hz, Fmoc), 7.88 (d, 2H, ³J_{HH} = 7.9 Hz, Fmoc).

¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 26.3 (C-4), 28.3 (Boc, *tert*-Butyl), 29.4 (C-3), 39.5 (C-5), 46.7 (Fmoc, CH), 53.7 (C-2), 65.7 (Fmoc, CH₂), 77.4 (Boc, C^q), 120.1 (Fmoc, CH), 125.3 (Fmoc, CH), 125.3 (Fmoc, CH), 127.7 (Fmoc, CH), 140.7 (Fmoc, C^q), 143.8 (Fmoc, C^q), 155.6 (Urethan-C^q), 173.9 (C-1).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV): m/z (%) = 454 (2) M⁺, 178 (100), 165 (10), 114 (5), 58 (100), 70 (7), 41 (12).

7.1.2 *N*^α-Fmoc-*N*^δ-boc-L-ornithinbenzylester (**21**) ^[73]



Schema 93: Synthese von α -Fmoc- ω -boc-ornithinbenzylester (**142**). Reagenzien und Bedingungen: (i) Methode 1) a) **141**, CsCO₃, MeOH; b) BnCl, DMF, RT, 77%; Methode 2) CbzCl, DIEA, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 99%.

Cäsiumcarbonatmethode:

Zu einer Suspension aus *N*^α-Fmoc-*N*^δ-boc-L-ornithin (**141**) (910 mg, 2,0 mmol) in Methanol abs. (5 mL) wird Cäsiumcarbonat (359 mg, 1,1 mmol) zugegeben. Nach Auflösung der unlöslichen Bestandteile wird bis zur Trockne eingeeengt. Zur vollständigen Entfernung des Methanols, wird mehrmals mit CH₂Cl₂ (4-5 x 3 mL) aufgeschlemmt und das Cäsiumsalz jedes Mal vollständig im Vakuum getrocknet. Der so erhaltene Feststoff wird in DMF abs. (5 mL) gelöst und mit Benzylbromid (377 mg, 2,2 mmol) versetzt. Nach 20 h wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (2:1) ergibt sich *N*^α-Fmoc-*N*^δ-boc-L-ornithinbenzylester (**142**) (840 mg, 1,54 mmol, 77%) als weißer Feststoff.

CbzCl-Methode:

N^α-Fmoc-*N*^δ-boc-L-ornithin (**141**) (9.1 g, 20.0 mmol) wird unter Schutzgasatmosphäre in trockenem CH₂Cl₂ (150 mL) gelöst. Anschließend wird bei 0 °C DMAP (244.3 mg, 2.0 mmol) und DIEA (5.23 mL, 3.87 g, 30.0 mmol) zugegeben. Zu dieser Reaktionslösung wird nun eine Lösung aus Chlorameisensäurebenzylester (3.32 mL, 3.98 g, 23.3 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) sehr langsam zugetropft. Nach 3 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit CH₂Cl₂ (200 mL) verdünnt und mit 1 M wässriger KHSO₄-Lösung (3 x 200 mL) gewaschen. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Es wird analysenreiner Fmoc-*N*^δ-boc-L-ornithinbenzylester (**142**) (10.78 g, 19.8 mmol, 99%) als weißer Feststoff erhalten.

Schmp.: 98 °C (Lit.: ^[73] 98 °C)

Drehwert: [α]_D = -8.5 (20°C, *c* = 1, DMF) (Lit.: ^[73] -8.3 (20°C, *c* = 0.9, DMF))

R_f(SiO₂): 0.4 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

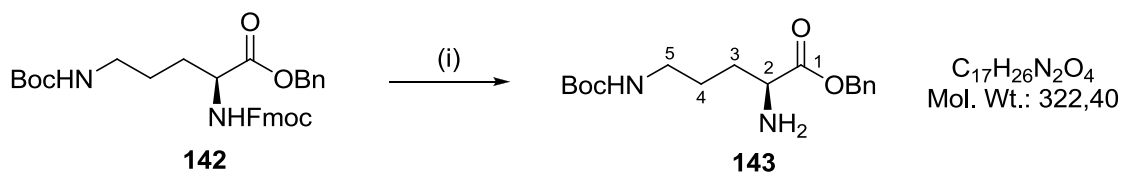
IR (ATR) : ν (cm⁻¹) = 3350 (m), 2970 (w), 1743 (m), 1682 (s), 1522 (s), 1449 (m), 1365 (w), 1243 (s), 1167 (s), 1027 (m), 867 (w), 757 (m), 734 (s), 695 (m).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.43 (s, 9H, Boc), 1.42-1.53 (m, 2H, H-4), 1.60-1.74 (m, 1H, H-3), 1.80-1.91 (m, 1H, H-3), 2.95-3.20 (m, 2H, H-5), 4.21 (t, ³*J*_{HH} = 7.1 Hz, 1H, CH-Fmoc), 4.38 (d, 2H, ³*J*_{HH} = 7.1 Hz, CH₂-Fmoc), 4.38-4.48 (m, 1H, H-2), 4.56 (s, 1H, NH), 5.13 (d, ²*J*_{HH} = 12.7 Hz, 1H, CH₂-Benzyl), 5.19 (d, ²*J*_{HH} = 12.7 Hz, 1H, CH₂-Benzyl), 5.56 (s, 1H, NH), 7.22-7.44 (m, 9H, Phenyl, Fmoc), 7.58 (d, 2H, ³*J*_{HH} = 7.4 Hz, Fmoc), 7.74 d, 2H, ³*J*_{HH} = 7.4 Hz, Fmoc).

^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 25.9 (C-4), 27.9 (Boc, *tert*-Butyl), 29.6 (C-3), 39.9 (C-5), 47.0 (Fmoc, CH), 53.4 (C-2), 66.7 (Benzyl, CH_2), 67.0 (Fmoc, CH_2), 79.1 (Boc, C^q), 119.8 (Fmoc, CH), 124.3 (Fmoc, CH), 126.9 (Fmoc, CH), 127.6 (Fmoc, CH), 128.3 (Phenyl, CH), 128.4 (Phenyl, CH), 128.5 (Phenyl, CH), 135.0 (Phenyl, C^q), 141.0 (Fmoc, C^q), 143.7 (Fmoc, C^q), 154.9 (Urethan- C^q), 172.2 (C-1).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV): m/z (%) = 544 (3) M^+ , 471 (10), 426 (7), 249 (14), 178 (100), 165 (80), 91 (45), 57 (18).

7.1.3 *N* ^{δ} -*tert*-Butoxycarbonyl-L-ornithinbenzylester (**143**)



Schema 94: Synthese von *N* ^{δ} -*tert*-Butoxycarbonyl-L-ornithinbenzylester (**143**). Reagenzien und Bedingungen: (i) 40% Piperidin/ CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 , 0°C , 87%.

Fmoc-*N* ^{δ} -boc-L-Ornithinbenzylester (**142**) (1088 mg, 2 mmol) wird in CH_2Cl_2 p.a. (10 mL) gelöst und langsam unter Eiskühlung mit 40% Piperidin in CH_2Cl_2 p.a. (10 mL) versetzt. Nach 45 min wird solange eingeeingt bis sich eine leichte Fällung bildet (bis auf ca. 3mL). Nach Reinigung über Säulenchromatographie wird Aminoester **143** (560 mg, 1.74 mmol, 87%) als transparentes Öl erhalten.

R_f (SiO_2): 0.20 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1, 1% Triethylamin)

Drehwert: $[\alpha]_D = 10.7$ (25°C , $c = 1$, Chloroform)

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3373 (w), 2928 (m), 2852 (w), 1736 (m), 1691 (s), 1453 (m), 1412 (m), 1365 (m), 1248 (w), 1149 (s), 1113 (m), 993 (m), 861 (m), 820 (w) 735 (m), 696 (s).

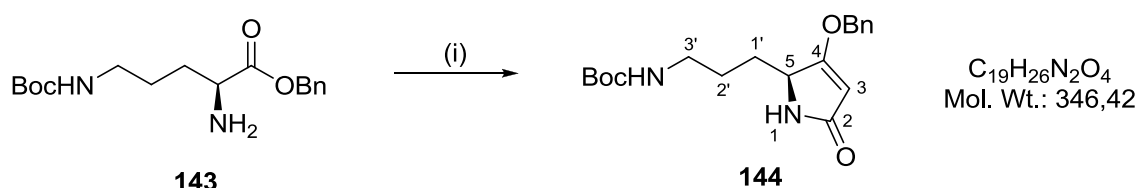
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.39 (s, 9H, Boc), 1.53 (qui, $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Hz, 2H, H-4) 1.59-1.72 (m, 1H, H-3), 1.88-2.04 (m, 1H, H-3), 2.33 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Hz, 2H, H-5), 4.37-4.51 (m, 1H, H-2),

5.08 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 12.1$ Hz, CH₂-Benzyl), 5.10 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 12.1$ Hz, CH₂-Benzyl), 7.24-7.34 (m, 5H, Phenyl).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 24.3 (C-4), 28.4 (Boc, *tert*-Butyl), 29.7 (C-3), 44.7 (C-5), 59.3 (C-2), 66.2 (Benzyl, CH₂), 79.6 (Boc, C^q), 127.3 (Phenyl, CH), 128.3 (Phenyl, CH), 128.5 (Phenyl, CH), 135.5 (Phenyl, C^q), 155.9 (Urethan, C^q), 172.1 (C-1).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV): m/z (%) = 231 (22), 187 (32), 130 (100), 119 (17), 114 (57), 97 (30), 91 (15), 57 (100).

7.1.4 (*S*)-4-Benzoxo-5-(3-(*tert*-butoxycarbonylamino)propyl)-pyrrol-2(*5H*)-on (**144**)



Schema 95: Synthese von (*S*)-4-Benzoxo-5-(3-(*tert*-butoxycarbonylamino)propyl)-pyrrol-2(*5H*)-on (**144**).

Reagenzien und Bedingungen: (i) Ph₃PCCO (**24**), THF, RT, 66%.

Zu einer Lösung aus Aminoester **143** (450 mg, 1.40 mmol) in absolutiertem THF (10 mL) wird Ketenylidetriphenylphosphoran (**24**) (593 mg, 1.96 mmol) zugegeben und unter Rühren bei Raumtemperatur gelöst. Die Reaktionslösung wird für 21.5 h zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird das Rohprodukt über Säulenchromatographie (CH/EE 9:1 + 10% EtOH) aufgereinigt. Es wird Benzyltetramat **144** (320 mg, 0.92 mmol, 66%) als farbloses, langsam kristallisierendes Öl erhalten.

R_f(SiO₂): 0.2 (Cyclohexan/Ethylacetat 9:1 + 10% EtOH)

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}} = 8.7$ (25°C, $c = 1$, Chloroform)

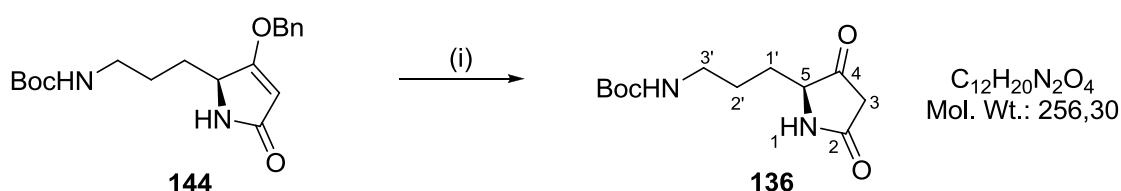
IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3350 (w), 2933 (m), 1736 (s), 1688 (s), 1454 (w), 1410 (m), 1365 (m), 1248 (m), 1147 (s), 1113 (m), 983 (m), 863 (m), 814 (w), 736 (m), 696 (s).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.39 (s, 9H, Boc), 1.48-1.61 (m, 2H, H-2'), 1.59-1.74 (m, 1H, H-1'), 1.76-1.89 (m, 1H, H-1'), 2.33 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz, 2H, H-3'), 4.45-4.49 (m, 1H, H-5), 5.08 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 12.2$ Hz, CH₂-Benzyl), 5.11 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 12.2$ Hz, CH₂-Benzyl), 5.13 (s, 1H, H-3), 7.25-7.45 (m, 5H, Phenyl), 7.62 (m, 1H, Amid-NH).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 24.5 (C-2'), 26.1 (C-1'), 28.4 (Boc, *tert*-Butyl), 32.6 (C-3'), 59.8 (C-5), 94.5 (C-3), 66.7 (Benzyl, CH₂), 79.1 (Boc, C^q), 128.1 (Phenyl, CH), 128.3 (Phenyl, CH), 128.5 (Phenyl, CH), 135.6 (Phenyl, C^q), 155.3 (Urethan, C^q), 175.5 (C-2), 176.3 (C-4).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV): m/z (%) = 347 (9) M⁺, 261 (3), 198 (19), 143 (45), 91 (100), 57 (88).

7.1.5 (*S*)-*tert*-butyl 3-(3,5-dioxopyrrolidin-2-yl)propylcarbamate (**136**)



Schema 96: Synthese von (*S*)-*tert*-Butyl 3-(3,5-dioxopyrrolidin-2-yl)propylcarbamate (**136**). Reagenzien und Bedingungen: (i) H₂, Pd/C, MeOH, RT, 98%.

Zu einer Lösung aus Tetramat **78** (330 mg, 0.90 mmol) in Methanol p. a. (15 mL) wird Palladium auf Kohle (300 mg, 10%ig) suspendiert und anschließend für 24 h unter einem Druck von 1 atm hydriert. Nach Filtration über Celite[®] und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird Tetramsäure **89** (230 mg, 0.89 mmol, 98%) als weißer wachsartiger Feststoff erhalten.

R_f(SiO₂): 0.17 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1)

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}} = 77$ (25°C, $c = 0.01$, Chloroform)

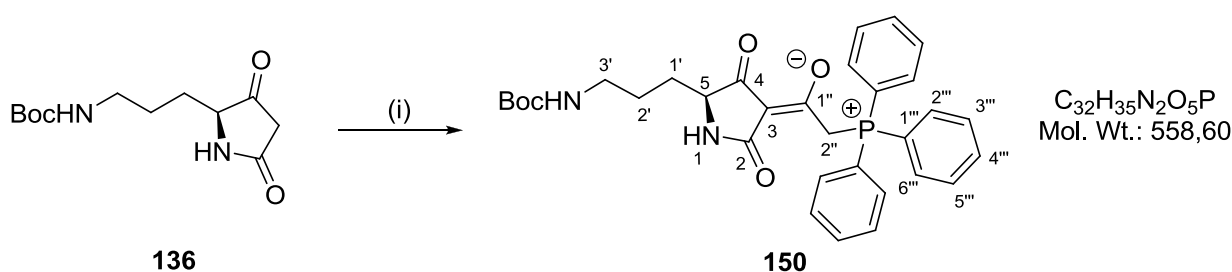
IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3366 (br), 2964 (m), 1685 (s), 1623 (m), 1586 (m), 1525 (m), 1454 (w), 1392 (w), 1365 (m), 1258 (s), 1164 (s), 1091 (s), 1015 (s), 870 (w) 795 (s), 733 (w).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.38 (s, 9H, Boc), 1.55-1.75 (m, 2H, H-2'), 1.75-1.93 (m, 2H, H-1'), 2.74-2.91 (m, 2H, H-3'), 3.11 (s, 2H, H-3), 4.45-4.49 (m, 1H, H-5), 5.36 (s, 1H, H-1)

^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 24.9 (C-2'), 26.5 (C-1'), 28.4 (Boc, *tert*-Butyl), 41.0 (C-3'), 60.4 (C-3), 69.2 (C-5), 77.0 (Boc, C^q), 156.3 (Urethan, C^q), 171.0 (C-2), 207.1 (C-4)

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV): m/z (%) = 215 (22), 187 (40), 159 (80), 141 (17), 114 (65), 98 (32), 84 (17), 58 (100), 46 (31), 42 (21).

7.1.6 (*S,E*)-1-(5-(3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)propyl)-2,4-dioxo-pyrrolidin-3-yliden)-2-(triphenylphosphonio)ethanolat (**90**)



Schema 97: Synthese von 3-Acylid **150**. Reagenzien und Bedingungen: (i) Ph_3PCCO (**24**), THF, RT, 100%.

Zu einer Lösung aus Tetramsäure **89** (500 mg, 1.4 mmol) in trockenem THF (20 mL) wird Ketenylidetriphenylphosphoran (**24**) (424 mg, 1.4 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben. Nach vollständiger Lösung wird die Reaktionslösung für 24 h zum Sieden erhitzt. Mittels ^{31}P -NMR kann der Reaktionsfortschritt verfolgt werden. Nach vollständiger Reaktion des Ketenylidetriphenylphosphorans wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wird 3-Acylid **90** (924 mg, 1.4 mmol, quantitativ) als gelblicher Schaum erhalten.

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3375 (br), 2965 (m), 2224 (w), 1770 (w), 1694 (m), 1610 (m), 1438 (m), 1259 (m), 1170 (m), 1104 (m), 1018 (m), 908 (m), 797 (s), 690 (s).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.27 (s, 9H, Boc), 1.45-1.52 (m, 2H, H-1') 1.68-1.75 (m, 2H, H-2'), 3.61 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, 2H, H-3'), 4.21 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, 1H, H-5), 5.54 (s, 2H, H-2''), 7.46-7.82 (m, 15H, H-2''', H-3''', H-4''', H-5''', H-6''')

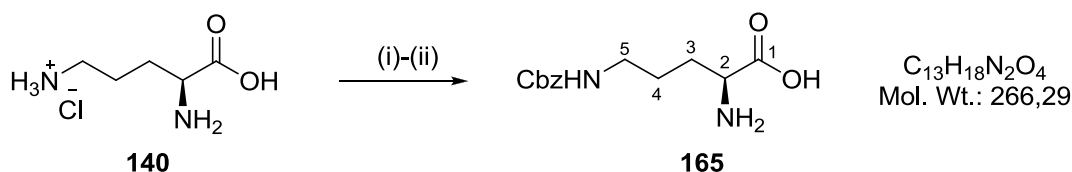
^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 24.9 (C-2'), 26.9 (C-1'), 27.5 (Boc, *tert*-Butyl), 39.9 (C-3'), 54.2 (C-2''), 68.5 (C-5), 78.0 (Boc, C^q), 118.5 (C-1'''), 129.7 (C-2''', C-6'''), 130.6 (C-3''', C-5'''), 133.5 (C-3), 135.9 (C-4'''), 155.9 (Boc, Urethan-C), 175.3 (C-2), 194.5 (C-4), 195.5 (C-1'')

^{31}P -NMR (202.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 23.1.

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV): m/z (%) = 530 (32), 471 (12), 430 (13), 386 (32), 331 (5), 277 (74), 262 (92), 183 (99), 159 (32), 108 (26), 57 (68)

7.2 Synthese des Tetramatbausteins 139

7.2.1 N^δ -Benzyloxycarbonyl-L-ornithin (165) [75]



Schema 98: Synthese von N^δ -Cbz-L-ornithin (**165**). Reagenzien und Bedingungen: (i) $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, CbzCl, H_2O /Aceton, RT, (ii) Na_2EDTA , RF, 55% über 2 Stufen.

Zu einer Lösung aus L-Ornithin Hydrochlorid (25.29 g, 150 mmol) in 2 M wässriger NaOH-Lösung (150 mL, 300 mmol) wird Kupfer(II)acetat Monohydrat (14.97 g, 75 mmol) gegeben. Anschließend wird die Lösung mit H_2O (75 mL) und Aceton (167 mL) versetzt. Nach Kühlen der Lösung auf 0 °C wird Chlorameisensäurebenzylester (24.6 mL, 173 mmol) unter Rühren und über 10 min zugetropft. Zur Lösung wird erneut Aceton (133 mL) gegeben und die Lösung für 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die resultierende Suspension wird zentrifugiert (400 x g, 20 min), der Überstand abdekantiert und der violette Komplex mit einer Mischung aus Aceton und Wasser (2:1) (200 mL) aufgeschlemmt. Diese Prozedur wird insgesamt dreimal durchgeführt. Der Überstand wird erneut dekantiert und der wasserfeuchte blaue Feststoff unter vermindertem Druck vom noch vorhandenen Aceton befreit. Der immer noch wasserfeuchte blaue Komplex wird mit H_2O (432 mL) aufgeschlemmt und mit Dinatriumdihydrogenethylendiamintetraacetat (34.9 g, 93.75 mmol) versetzt und für 18 h zum Sieden erhitzt. Der weiße Niederschlag wird abfiltriert und mehrmals mit H_2O gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum wird N^δ -Benzyloxycarbonyl-L-ornithin (**54**) (21.77 g, 81.77 mmol, 55 %) als weißes Pulver erhalten.

Schmp.: 236 °C (unter Zersetzung)

Drehwert: $[\alpha]_D = 55$ (20°C, $c = 0.1$, DMF)

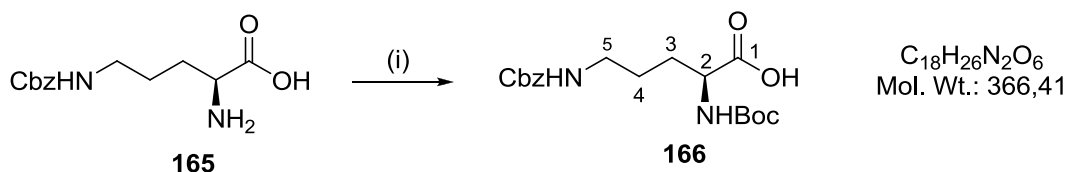
IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3330 (m), 2945 (br), 2162 (w), 1684 (s), 1607 (m), 1577 (s), 1539 (s), 1515 (s), 1410 (m), 1269 (s), 1205 (w), 1141 (s), 1092 (w), 1025 (m), 960 (w), 889 (w), 728 (s), 694 (s), 666 (s).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.38-1.54 (m, 2H, H-4), 1.52-1.67 (m, 1H, H-3), 1.63-1.84 (m, 1H, H-3), 2.90-3.91 (m, 2H, H-5), 4.32-4.44 (m, 1H, H-2), 6.93 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 1H, Cbz-Urethan-NH), 7.26-7.40 (m, 5H, Phenyl).

¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 26.2 (C-4), 28.2 (C-3), 39.4 (C-5), 54.2 (C-2), 65.5 (Benzyl, CH₂), 127.7 (Phenyl, CH), 127.9 (Phenyl, CH), 128.3 (Phenyl, CH), 137.2 (Phenyl, C^q), 156.4 (Urethan, C^q), 173.3 (C-1).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV): m/z (%) = 266 (3) M⁺, 221 (12), 175 (9), 160 (12), 132 (3), 114 (50), 91 (100), 70 (24), 43 (9).

7.2.2 *N*^α-Boc-*N*^δ-cbz-L-ornithin (**166**)



Schema 99: Synthese von *N*^δ-Cbz-*N*^α-boc-L-ornithin (**166**). Reagenzien und Bedingungen: (i) NaOH, Boc₂O, Dioxan, RT, 83%.

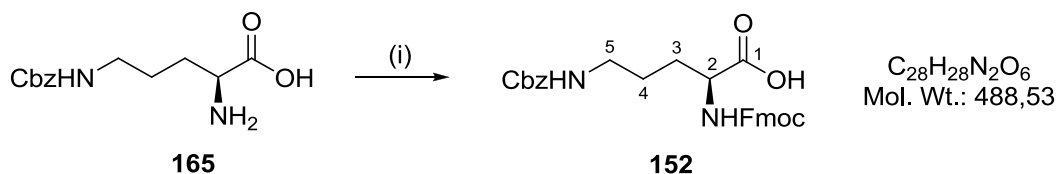
N^δ-Cbz-L-ornithin (**165**) (5,33 g, 20 mmol) wird in einem Dioxan/H₂O-Gemisch (1:1, 40 mL) suspendiert und anschließend mit 1 M Natronlauge (20 mL) versetzt. Zu diesem Gemisch wird bei 0 °C langsam eine Lösung aus Boc₂O (97%ig, 4,8 g, 21 mmol) gelöst in Dioxan (20 mL) getropft. Nach 16 h Rühren bei Raumtemperatur wird im Vakuum vom Dioxan befreit und danach mit Ethylacetat (120 mL) überschichtet. Nun wird Natriumchlorid (10 g) zugegeben und solange gerührt, bis eine vollständige Lösung eintritt. Bei 0 °C wird langsam und unter Rühren eine wässrige KHSO₄-Lösung (5,6 g / 60 mL) solange zugegeben, bis ein pH-Wert von 2-3 erreicht ist. Die Phasen werden

getrennt und die wässrige Phase erneut mit Ethylacetat (3 x 40 mL) extrahiert. Nach Vereinigung der organischen Phasen werden diese über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Es wird *N*^α-Boc-*N*^δ-cbz-L-ornithin (**166**) (6,05 g, 16,51 mmol, 83%) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.40 (s, 9H, Boc), 1.48-1.63 (m, 2H, H-4), 1.63-1.73 (m, 1H, H-3), 1.76-1.90 (m, 1H, H-3), 3.08-3.29 (m, 2H, H-5), 4.21-4.36 (m, 1H, H-2), 5.05 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 7.12-7.41 (m, 5H, Phenyl), 9.28 (s br, 1H, OH-Carboxyl).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 25.8 (C-4), 28.4 (Boc, *tert*-Butyl), 29.7 (C-3), 40.5 (C-5), 52.9 (C-2), 66.8 (Benzyl, CH₂), 80.2 (Boc, C^q), 128.1 (Phenyl, CH), 128.4 (Phenyl, CH), 128.5 (Phenyl, CH), 136.6 (Phenyl, C^q), 155.8 (Urethan-C^q), 156.7 (Urethan-C^q), 175.8 (C-1).

7.2.3 *N*^δ-Cbz-*N*^α-Fmoc-L-ornithin (**152**) [75]



Schema 100: Synthese von *N*^δ-Cbz-*N*^α-Fmoc-L-ornithin (**152**). Reagenzien und Bedingungen: (i) Fmoc-Suc, Na₂CO₃, 1,4-Dioxan, 100%.

Eine Lösung aus 9-Fluorenylmethyl-succinimidyl-carbonat (2.6 g, 7.8 mmol) in 1,4-Dioxan (20 mL) wird über 60 min zu einer Lösung aus **165** (2.0 g, 7.8 mmol) und Natriumcarbonat (830 mg, 7.8 mmol) in 1,4-Dioxan/Wasser (1:2.5, 35 mL) getropft. Nach 16 h wird die Reaktionslösung unter vermindertem Druck auf die Hälfte reduziert und das Produkt durch Zugabe von 1 M wässriger HCl-Lösung (16 mL) gefällt. Nach Filtration und Trocknung wird *N*^δ-Cbz-*N*^α-Fmoc-L-ornithin (**152**) (3.8 g, 7.8 mmol, quantitativ) als weißer Feststoff erhalten.

Schmp.: 121 °C

Drehwert: [α]_D = 17 (20°C, *c* = 1, DMF)

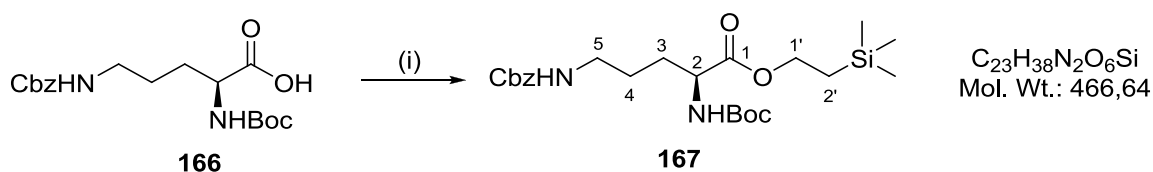
IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3325 (m), 2943 (w), 1686 (s), 1530 (s), 1450 (m), 1251 (s), 1142 (w), 1084 (w), 1030 (m), 757 (m), 737 (s), 695 (m).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.39-1.55 (m, 2H, H-4), 1.54-1.68 (m, 1H, H-3), 1.68-1.83 (m, 1H, H-3), 2.92-3.91 (m, 2H, H-5), 3.82-3.98 (m, 1H, CH-Fmoc), 4.14-4.34 (m, 2H, CH₂-Fmoc), 4.30-4.43 (m, 1H, H-2), 6.92 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 1H, Cbz-Urethan-NH), 7.26-7.43 (m, 9H, Phenyl, Fmoc), 7.65 (d, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 1H, Fmoc-Urethan-NH), 7.72 (d, 2H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, Fmoc), 7.88 (d, 2H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, Fmoc).

¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 26.2 (C-4), 28.7 (C-3), 39.5 (C-5), 46.7 (Fmoc, CH), 54.2 (C-2), 65.2 (Fmoc, CH₂), 65.7 (Benzyl, CH₂), 67.4 (Fmoc, CH₂), 119.9 (Fmoc, CH), 120.1 (Fmoc, CH), 125.3 (Fmoc, CH), 127.1 (Fmoc, CH), 127.6 (Phenyl, CH), 127.7 (Phenyl, CH), 128.4 (Phenyl, CH), 137.7 (Phenyl, C^q), 140.7 (Fmoc, C^q), 143.8 (Fmoc, C^q), 155.9 (Urethan, C^q), 156.2 (Urethan, C^q), 174.1 (C-1).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV): m/z (%) = 196 (13), 178 (100), 139 (7), 91 (21), 44 (10).

7.2.4 *N*^α-Boc-*N*^δ-Cbz-L-ornithin-TMSE-ester (**167**)



Schema 101: Synthese von *N*^α-Boc-*N*^δ-Cbz-L-ornithin-TMSE-ester (**167**). Reagenzien und Bedingungen:

(i) a) DCC, TMSEOH, CuI, RT, 100 %; b) **166**, THF, RF, 43%.

Unter Argon werden Dicyclohexylcarbodiimid (1,56 g, 7,7 mmol) und Trimethylsilylethanol (1,11 mL, 0,92 g, 7,7 mmol) mit einer Spatelspitze Kupfer(I)chlorid versetzt und für mindestens 6 h gerührt. Der vollständige Umsatz zum Isoharnstoff kann mittels IR-Spektroskopie verfolgt werden. Anschließend wird THF abs. (40 mL) und *N*^α-Boc-*N*^δ-cbz-L-ornithin (**166**) (2,50 g, 6,8 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung für 16 h zum Sieden erhitzt. Über Celite[®] wird danach vom Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach

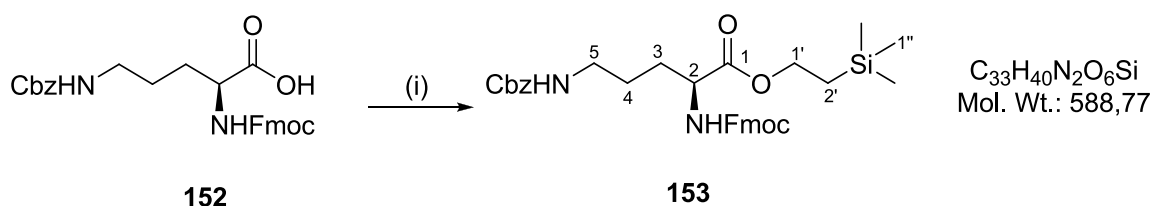
säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel wird N^α -Boc- N^δ -cbz-L-ornithin-TMSE-ester (**167**) (1,36 g, 6,8 mmol, 43%) als klares Öl erhalten.

R_f (SiO₂): 0.4 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.01 (s, 9H, TMS), 0.92-1.03 (m, 2H, H-2'), 1.39 (s, 9H, Boc), 1.48-1.59 (m, 2H, H-4), 1.59-1.67 (m, 1H, H-3), 1.73-1.86 (m, 1H, H-3), 3.17 (dt, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.2 Hz, 2H, H-5), 4.13-4.20 (m, 2H, H-1'), 4.21-4.29 (m, 1H, H-2), 4.92 (s, 1H, NH), 5.05 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 7.22-7.34 (m, 5H, Phenyl).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -1.5 (C-TMS), 17.3 (C-2'), 25.8 (C-4), 28.3 (Boc, *tert*-Butyl), 30.0 (C-3), 40.6 (C-5), 53.1 (C-2), 63.9 (C-1'), 66.6 (Benzyl, CH₂), 79.8 (Boc, C^q), 127.8 (Phenyl, CH), 128.1 (Phenyl, CH), 128.4 (Phenyl, CH), 136.5 (Phenyl, C^q), 156.2 (Urethan, C^q), 156.3 (Urethan, C^q), 172.6 (C-1).

7.2.5 N^δ -Cbz- N^α -Fmoc-L-ornithin-TMSE-ester (**153**)



Schema 102: Synthese von N^δ -Cbz- N^α -Fmoc-L-ornithin-TMSE-ester (**153**). Reagenzien und Bedingungen:

(i) a) Piv₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, RT b) TMSEOH, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 60%.

N^δ -Cbz- N^α -Fmoc-L-ornithin (**152**) (2.2 g, 4.5 mmol) wird in CH₂Cl₂ (20 mL) gelöst und mit Pivalinsäureanhydrid (480 mg, 5.3 mmol) versetzt. Unter Rühren wird eine Lösung aus Triethylamin (478 mg, 4.7 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) langsam zugetropft. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 30 min wird Trimethylsilyethanol (532 mg, 4.5 mmol) und DMAP (27.5 mg, 0.23 mmol) zugegeben. Nach 23 h wird halbgesättigte wässrige K₂HSO₄-Lösung zugegeben und die wässrige Phase anschließen mehrmals mit CH₂Cl₂ (50 mL) extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phasen über Natriumsulfat wird filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und

säulenchromatographischer Aufreinigung wird *N*^δ-Cbz-*N*^α-Fmoc-L-ornithin-TMSE-ester (**153**) (1.59 g, 2.7 mmol, 60%) als wachsartiger weißer Feststoff erhalten.

R_f (SiO₂): 0.65 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1)

Drehwert: [α]_D = 42 (20°C, *c* = 1, Chloroform)

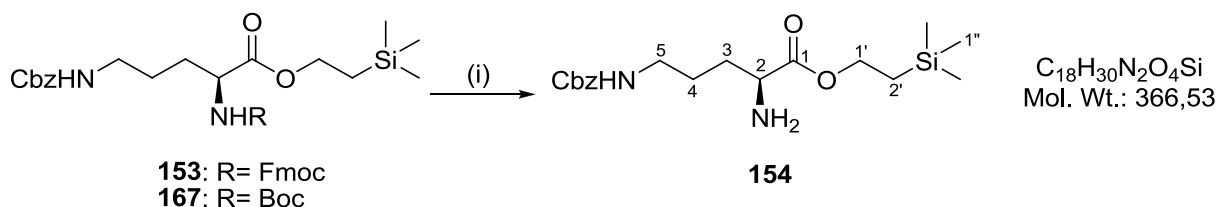
IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3316 (m), 3064 (w), 2949 (m), 1738 (m), 1689 (s), 1610 (w), 1538 (s), 1451 (m), 1367 (w), 1261 (s), 1181 (m), 1143 (m), 1087 (m), 1026 (m), 984 (m), 833 (s), 738 (s).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.00 (s, 9H, H-1''), 0.97 (t, ³*J*_{HH} = 9.1 Hz, 2H, H-2'), 1.44-1.62 (m, 2H, H-4), 1.57-1.73 (m, 1H, H-3), 1.77-1.88 (m, 1H, H-3), 3.11-3.28 (m, 2H, H-5), 4.18 (t, ³*J*_{HH} = 9.1 Hz, 2H, H-1'), 4.30 (t, ³*J*_{HH} = 6.4 Hz, 1H, CH-Fmoc), 4.36 (d, 2H, ³*J*_{HH} = 6.4 Hz, CH₂-Fmoc), 4.81-4.92 (m, 1H, H-2), 5.08 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 7.19-7.41 (m, 9H, Phenyl, Fmoc), 7.57 (d, ³*J*_{HH} = 7.6 Hz, 2H, Fmoc), 7.73 (d, ³*J*_{HH} = 7.6 Hz, 2H, Fmoc).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -1.6 (H-1''), 17.4 (C-2'), 25.8 (C-4), 29.9 (C-3), 47.1 (Fmoc, CH), 53.6 (C-2), 63.9 (C-5), 66.6 (C-1'), 66.8 (Benzyl, CH₂), 67.4 (Fmoc, CH₂), 119.9 (Fmoc, CH), 120.1 (Fmoc, CH), 125.0 (Fmoc, CH), 127.0 (Fmoc, CH), 127.6 (Phenyl, CH), 128.0 (Phenyl, CH), 128.5 (Phenyl, CH), 136.5 (Phenyl, C^q), 141.2 (Fmoc, C^q), 143.7 (Fmoc, C^q), 155.9 (Urethan, C^q), 156.4 (Urethan, C^q), 172.3 (C-1)

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 588 (3) M⁺, 544 (4), 480 (2), 436 (2), 364 (11), 323 (8), 279 (19), 221 (30), 178 (65), 112 (100), 91 (70), 73 (80).

7.2.6 *N*^δ-Cbz-L-ornithin-TMSE-ester (**29**)



Schema 103: Synthese von *N*^δ-Cbz-L-ornithin-TMSE-ester (**154**). Reagenzien und Bedingungen: (i) für **153**: 40% Piperidin/CH₂Cl₂, CH₂Cl₂, 0°C, 76%; für **167**: a) HCl/Dioxan (4 M), b) Na₂CO₃-Lsg, 100%.

Aus N^δ -Cbz- N^α -Fmoc-L-ornithin-TMSE-ester (153)

153 (2.93 g, 5 mmol) wird unter Argon in CH_2Cl_2 p. a. (25 mL) gelöst und langsam unter Eiskühlung mit 40% Piperidin in CH_2Cl_2 p.a. (10 mL) versetzt. Nach 30 min wird solange eingeeingt, bis sich eine leichte Fällung bildet (bis auf ca. 9 mL). Nach Reinigung über Säulenchromatographie wird N^δ -Cbz-L-ornithin-TMSE-ester (**154**) (1.39 g, 3.79 mmol, 76%) als transparentes Öl erhalten.

Aus N^δ -Cbz- N^α -boc-L-ornithin-TMSE-ester (167)

N^α -Boc- N^δ -cbz-L-ornithin-TMSE-ester (**167**) (466 mg, 1 mmol) wird in 4 M HCl in Dioxan (5 mL) gelöst und für 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird bei 35 °C Badtemperatur am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in CH_2Cl_2 (40 mL) aufgenommen und mit einer 10%igen Natriumcarbonatlösung (3 x 40 mL) gewaschen. Es wird N^δ -Cbz-L-ornithin-TMSE-ester (**154**) (402 mg, 1 mmol, 100 %) als klebriges Öl erhalten.

R_f(SiO₂): 0.19 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1, 1% Triethylamin)

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}} = 27$ (20°C, $c = 1$, Chloroform)

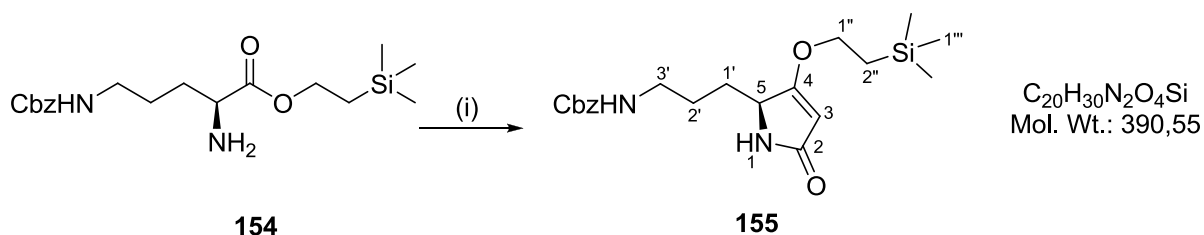
IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3353 (w), 2949 (m), 1721 (s), 1529 (m), 1454 (m), 1372 (w), 1247 (s), 1169 (m), 1135 (m), 1040 (m), 934 (w), 835 (s), 751 (m), 695 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.00 (s, 9H, H-1''), 0.99 (t, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Hz, 2H, H-2'), 1.34-1.47 (m, 2H, H-4), 1.57-1.73 (m, 1H, H-3), 1.79-1.89 (m, 1H, H-3), 3.05-3.29 (m, 2H, H-5), 4.18 (t, $^3J_{\text{HH}} = 9.2$ Hz, 2H, H-1'), 5.10 (s, 2H, CH_2 -Benzyl), 7.20-7.43 (m, 5H, Phenyl).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -1.6 (H-1''), 17.4 (C-2'), 25.8 (C-4), 30.7 (C-3), 53.0 (C-2), 63.2 (C-5), 66.5 (C-1'), 66.7 (Benzyl, CH_2), 127.6 (Phenyl, CH), 128.0 (Phenyl, CH), 128.4 (Phenyl, CH), 136.4 (Phenyl, C^q), 156.4 (Urethan, C^q), 175.9 (C-1)

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV): m/z (%) = 366 (2) M^+ , 233 (8), 221 (42), 160 (26), 114 (13), 91 (100), 57 (7).

7.2.7 (*R,S*)-4-Trimethylsilylethyl-5-(3-(*tert*-butoxycarbonylamino)propyl)-pyrrol-2(*5H*)-on (**155**)



Schema 104: Synthese von *N*^δ-Cbz-TMSE-tetramat (**155**). Reagenzien und Bedingungen: (i) Ph_3PCCO (**24**), THF, RT, 79%.

Zu einer Lösung aus Aminoester **154** (1.39 g, 3.79 mmol) in absolutiertem THF (60 mL) wird Ketenylidetriphenylphosphoran (**24**) (1.72 g, 5.7 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben und unter Rühren gelöst. Die Reaktionslösung wird 22 h lang zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird das Rohprodukt über Säulenchromatographie aufgereinigt. Es wird *N*^δ-Cbz-TMSE-tetramat (**155**) (1.16 g, 2.98 mmol, 79%) als farbloses Öl erhalten.

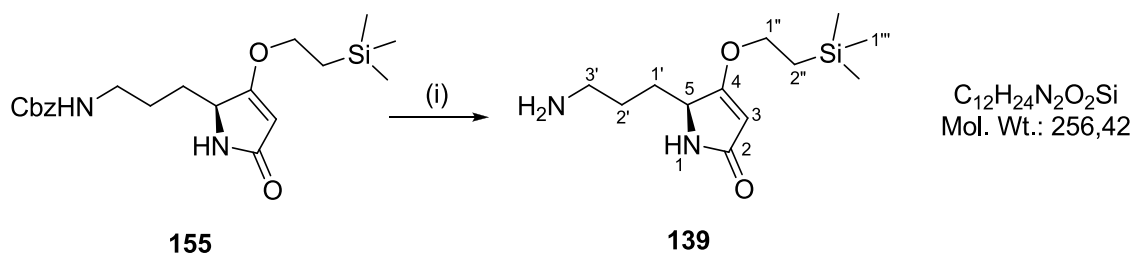
R_f(SiO₂): 0.36 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3353 (w), 2949 (m), 1721 (s), 1529 (m), 1454 (m), 1372 (w), 1247 (s), 1169 (m), 1135 (m), 1040 (m), 934 (w), 835 (s), 751 (m), 695 (s).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.00 (s, 9H, H-1'''), 0.92-1.05 (m, H-2''), 1.33-1.49 (m, 2H, H-2'), 1.55-1.73 (m, 1H, H-1'), 1.78-1.88 (m, 1H, H-1'), 3.09-3.28 (m, 2H, H-3'), 4.16-4.24 (m, 2H, H-1''), 4.28 (t, 1H, H-5), 5.07 (s, 1H, H-3), 5.10 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 7.20-7.43 (m, 5H, Phenyl).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -1.5 (H-1'''), 17.2 (C-2''), 29.8 (C-2'), 31.9 (C-1'), 38.3 (C-5), 62.9 (C-3'), 64.2 (C-1''), 66.6 (Benzyl, CH₂), 93.5 (C-3), 127.9 (Phenyl, CH), 128.4 (Phenyl, CH), 128.6 (Phenyl, CH), 136.6 (Phenyl, C^q), 156.4 (Urethan, C^q), 172.4 (C-2), 205.2 (C-4).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV): m/z (%) = 390 (4) M⁺, 362 (34), 300 (8), 160 (34), 91 (21), 74 (100), 28 (4).

7.2.8 (*R, S*)-4-Trimethylsilylethyl-5-(3'-(amino)propyl)-pyrrol2(*5H*)-on (**139**)

Schema 105: Synthese von Aminotetramat (**139**). Reagenzien und Bedingungen: (i) H_2 , Pd/C, MeOH, 1 atm, RT, 85%.

In eine Lösung aus Tetramat **155** (953 mg, 2.44 mmol) in Methanol p. a. (40 mL) wird 10%iges Palladium auf Kohle (500 mg) suspendiert und anschließend für 20 h unter einem Druck von 1 atm mit Wasserstoff hydriert. Nach Filtration durch einen Spritzenfilter und Entfernen des Lösungsmittels wird Aminotetramat **139** (530 mg, 2.07 mmol, 85%) als klares Öl erhalten.

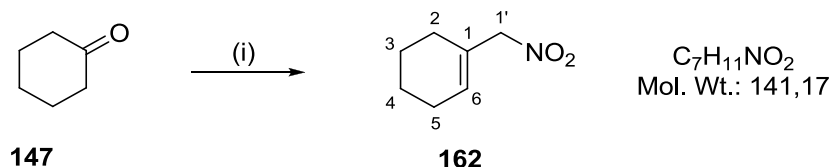
$R_f(\text{SiO}_2)$: 0.21 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 4:1, 1 % Triethylamin)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.00 (s, 9H, H-1'''), 0.91-1.03 (m, H-2''), 1.33-1.48 (m, 2H, H-2'), 1.54-1.73 (m, 1H, H-1'), 1.77-1.89 (m, 1H, H-1'), 3.09-3.28 (m, 2H, H-3'), 4.10-4.37 (m, 2H, H-1''), 5.08 (s, 1H, H-3), 8.21 (s, 2H, NH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -1.5 (C-1'''), 17.4 (C-2''), 29.9 (C-2'), 31.9 (C-1'), 38.4 (C-5), 62.9 (C-3'), 64.4 (C-1''), 93.4 (C-3), 172.4 (C-2), 204.7 (C-4).

7.3 Beiträge zur Synthese des Dialdehydbaustein 135

7.3.1 1-Nitro-methyl-1-cyclohexen (**162**)^[77]



Schema 106: Synthese von 1-Nitro-methyl-1-cyclohexen (**162**). Reagenzien und Bedingungen: (i) CH_3NO_2 , Piperidin, Toluol, RF, 73%.

Cyclohexanon (**147**) (74 mL, 70.4 g, 0.72 mol) und Nitromethan (100 mL, 114 g, 1.8 mol) werden in Toluol (300 mL) vorgelegt und anschließend mit Piperidin (8 mL, 6.88 g, 80.8 mmol) versetzt. Nach 16 h auf Rückfluss unter Verwendung eines Wasserabscheiders, wird vom überschüssigen Lösungsmittel befreit und das so erhaltene Rohprodukt zur Aufreinigung destilliert (K_P : 52 °C / 0.6 mbar). Es wird **162** (73.6 g, 0.52 mol, 73%) als hellgelbe Flüssigkeit erhalten.

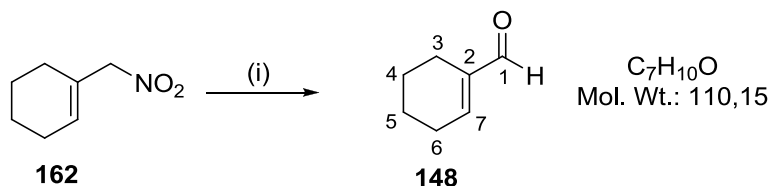
$R_f(\text{SiO}_2)$: 0.42 (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1)

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2931 (m), 2861 (w), 2838 (w), 1668 (w), 1546 (s), 1427 (m), 1370 (s), 1304 (m), 1198 (m), 726 (w) 654 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.44-1.62 (m, 4H, H-3, H-4) 1.92-2.04 (m, 4H, H-2, H-5), 4.70 (s, 2H, H-1'), 5.79-5.85 (m, 1H, H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 20.2 (C-3), 21.9 (C-4), 25.0 (C-5), 26.7 (C-2), 82.4 (C-1'), 128.3 (C-6), 132.7 (C-1).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV): m/z (%) = 141 (1) M^+ , 95 (100), 93 (8), 67 (34), 55 (26), 53 (13).

7.3.2 Cyclohex-1-en-carbaldehyd (**148**)

Schema 107: Synthese von Cyclohex-1-en-carbaldehyd (**148**). Reagenzien und Bedingungen: (ii) a) NaOCH_3 , MeOH, b) NH_4OAc , TiCl_3 -Lsg, H_2O , RT, 47%.

Zu einer Lösung aus 1-Nitromethyl-cyclohexen (**162**) (8.47 g, 60 mmol) in Methanol p. a. (120 mL) wird Natriummethanolat (3.24 g, 60 mmol) gegeben. Anschließend wird zu dieser Lösung langsam eine Mischung aus Ammoniumacetat (84.8 g, 1100 mmol), 20%iger Titan(III)chlorid-Lösung (in 3%iger Salzsäure, 200 mL, 240 mmol) und Wasser (270 mL) getropft. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wird mit Diethylether (3 x 200 mL) extrahiert. Dazu wird die Reaktionslösung mit Diethylether überschichtet und kräftig mit einem KPG-Rührer für jeweils mindestens 0.5 h gerührt. Die Extrakte werden abdekantiert, vereinigt und zuerst mit wässriger 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3 x 50 mL) und danach mit wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL) gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat wird der getrocknete Extrakt im Vakuum vom Ether befreit. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel ergibt Cyclohex-1-en-carbaldehyd (**148**) (3.1 g, 28 mmol, 47%) als klares Öl.

$R_f(\text{SiO}_2)$: 0.25 (Cyclohexan/Ethylacetat 20:1)

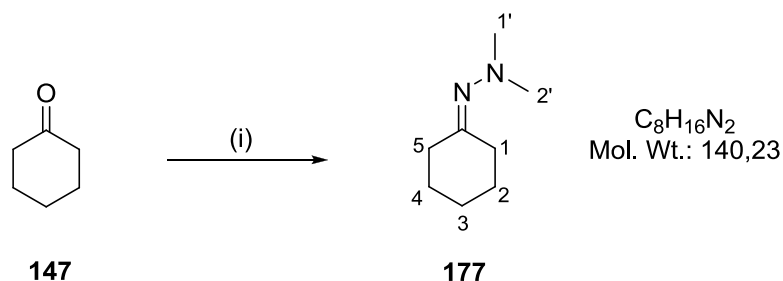
IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2929 (m), 2861 (w), 2708 (w), 1678 (s), 1642 (m), 1449 (w), 1434 (w), 1421 (w), 1394 (w), 1379 (w), 1339 (w), 1301 (w), 1267 (w), 1177 (m), 1136 (w), 1074 (w), 1041 (w), 971 (w), 925 (w), 832 (w), 793 (w), 768 (w), 686 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.54-1.71 (m, 4H, H-4, H-5), 2.10-2.20 (m, 2H, H-3), 2.25-2.35 (m, 2H, H-6), 6.73-6.79 (m, 1H, H-7), 9.37 (s, 1H, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 21.2 (C-5), 21.9 (C-4), 26.4 (C-6), 26.9 (C-3), 141.6 (C-7), 151.4 (C-2), 194.3 (C-1).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV): m/z (%) = 110 (92) M^+ , 95 (53), 81 (100), 67 (43), 53 (57).

7.3.3 2-Cyclohexyliden-1,1-dimethylhydrazin (177)



Schema 108: Synthese von Cyclohexylidendimethylhydrazin (**177**). Reagenzien und Bedingungen: (i) *N,N*-Dimethylhydrazin, Benzol, RF, 98%.

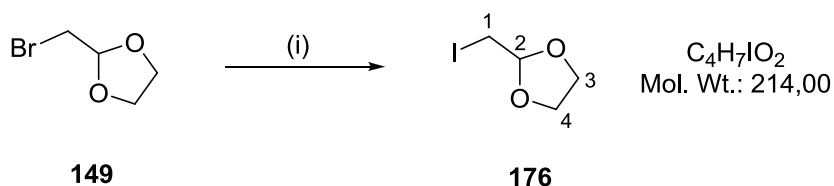
Eine Lösung aus Cyclohexanon (**147**) (4,9 g, 0,05 mol) und *N,N*-Dimethylhydrazin (3,6 g, 0,06 mol) werden in Benzol (35 mL) gelöst und für 24 h an einem Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Nach Trocknung der Lösung über Natriumsulfat wird Lösungsmittel und überschüssiges *N,N*-Dimethylhydrazin im Vakuum entfernt. Es ergibt sich 2-Cyclohexyliden-1,1-dimethylhydrazin (**177**) (6,9 g, 0,49 mol, 98%) als farbloses Öl. Das Produkt ist ohne weitere Aufreinigung analysenrein.

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2931 (s), 2855 (s), 2815 (w), 2772 (w), 2347 (w), 1715 (w), 1634 (m), 1467 (m), 1448 (s), 1346 (w), 1315 (w), 1252 (w), 1221 (w), 1199 (w), 1155 (w), 1135 (w), 1089 (w), 1020 (m), 994 (s), 963 (s), 923 (m), 850 (w), 823 (w), 731 (s), 669 (w).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.22-1.47 (m, 6 H, H-2, H-3, H-4), 1.93 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, H-1), 2.05-2.16 (s, 6H, H-1', H-2'), 2.21 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, H-5).

^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 25.5 (C-3), 26.1 (C-2), 26.9 (C-4), 27.9 (C-1), 35.4 (C-5), 46.9 (C-1', C-2'), 169.4 (Hydrazon, C^q)

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV): m/z (%) = 140 (100) M^+ , 125 (46), 96 (55), 84 (26), 69 (60), 55 (52), 46 (26).

7.3.4 2-(Iodomethyl)-1,3-dioxolan (**176**)^[100]

Schema 109: Synthese von 2-(Iodomethyl)-1,3-dioxolan (**176**) über eine FINKELSTEIN-Reaktion. Reagenzien und Bedingungen: (i) NaI, Pentan-3-on, RF, 87%.

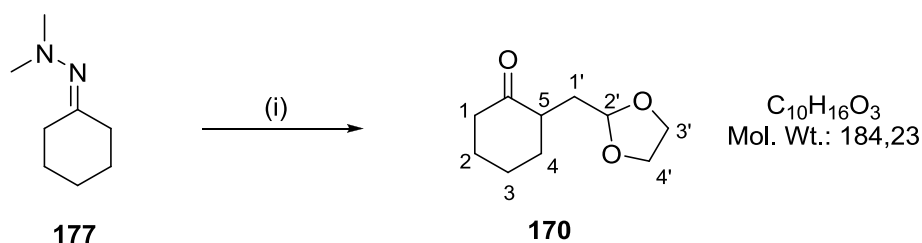
2-(Bromomethyl)-1,3-dioxolan (**149**) (1,67 g, 10 mmol) und Natriumiodid (1,94 g, 13 mmol) werden zu über Alox B (Aktivitätsstufe I) getrocknetem Pentan-3-on (12,4 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 24 h zum Sieden erhitzt und anschließend mit Wasser (15 mL) gewaschen. Nach Trennung der Phasen wird die Wässrige mit CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) extrahiert. Der Extrakt wird mit der Pentan-3-on-Phase vereinigt und anschließend mit wässriger 10%iger Natriumthiosulfat-Lösung solange gewaschen, bis die bräunliche Farbe verbleicht. Nach Trennung der Phasen wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird 2-(Iodomethyl)-1,3-dioxolan (**176**) (1,85 g, 8,65 mmol, 87%) als gelbliches Öl erhalten. Das Produkt ist ohne Aufreinigung analysenrein.

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2965 (w), 2886 (w), 1712 (w), 1474 (w), 1416 (w), 1366 (w), 1211 (w), 1125 (s), 1030 (s), 1013 (s), 946 (s), 782 (w), 704 (w), 656 (w), 618 (m), 572 (w), 562 (w), 542 (w), 532 (w), 523 (w).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 3.20 (d, 2H, $^3J_{HH}$ = 3.9 Hz, H-1), 3.86-4.07 (m, 4H, H-3, H-4), 4.82 (t, 1H, $^3J_{HH}$ = 3.9 Hz, H-2).

^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.0 (C-1), 65.5 (C-3, C-4), 101.5 (C-2).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV): m/z (%) = 214 (21) M^+ , 141 (10), 127 (10), 86 (8), 73 (100), 57 (6).

7.3.5 2-((1,3-Dioxolan-2-yl)methyl)cyclohexanon (**170**)

Schema 110: Synthese von 2-((1,3-Dioxolan-2-yl)methyl)cyclohexanon (**170**). Reagenzien und Bedingungen: (i) a) 2.5 M *n*-BuLi, 2-(Iodomethyl)-1,3-dioxolan (**176**), THF, RT; b) L(+)-Weinsäure, RT, 12%.

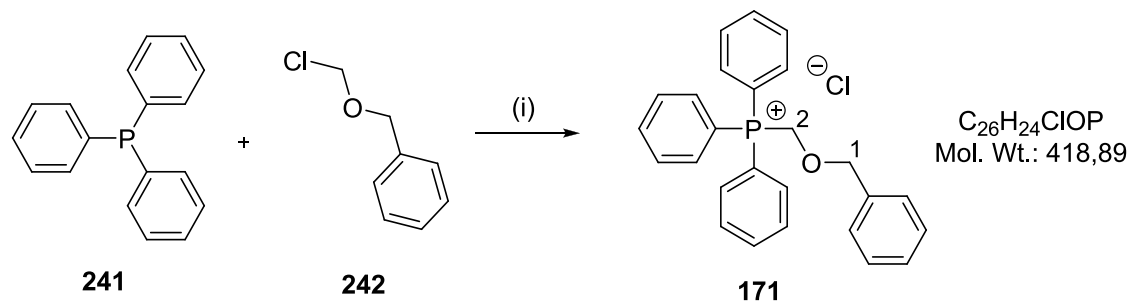
2-Cyclohexyliden-1,1-dimethylhydrazin (**177**) (842 mg, 6 mmol) wird in THF abs. (10 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird langsam eine 2,5 M *n*-Butyllithium-Lösung (in *n*-Hexan, 2,4 mL, 6 mmol) zugegeben und für 30 min gerührt, bevor 2-(Iodomethyl)-1,3-dioxolan (**176**) (1,28 g, 6 mmol) langsam zugetropft werden. Nach 16 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion mit einer gesättigten wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung (3 mL) abgebrochen und das Gemisch mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Nach Trennung der Phasen und Trocknung der Ethylacetat-Phase über Natriumsulfat wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in THF (10 mL) aufgenommen und mit Wasser (3 mL) versetzt. Zu diesem Gemisch wird danach L(+)-Weinsäure (1000 mg, 6,7 mmol) zugegeben und bei Raumtemperatur für 90 min gerührt. Nach Entfernung von THF im Vakuum wird der wässrige Rückstand mit Chloroform (3 x 20 mL) extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt über Natriumsulfat getrocknet und anschließend unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel wird 2-((1,3-Dioxolan-2-yl)methyl)cyclohexanon (**170**) (132.7 mg, 0,72 mmol, 12%) als klares Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.41 (dt, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 14.0$ Hz, H-4), 1.55-1.73 (m, 2H, H_A-2, H_A-3), 1.74-1.89 (m, 2H, H_B-2, H_B-3), 1.97-2.00 (m, 1H, H_A-1'), 2.12-2.43 (m, 3H, H_A-4, H_B-4, H_B-1'), 2.47-2.59 (m, 1H, H-5), 3.74-3.84 (m, 2H, H-3'), 3.85-3.98 (m, 2H, H-4'), 4.92 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Hz, H-2')

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 25.1 (C-3), 28.0 (C-2), 33.6 (C-4), 34.9 (C-1'), 42.0 (C-1), 46.5 (C-5), 64.7 (C-3', C-4'), 103.1 (C-2'), 212.2 (Carbonyl, C^q).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV): m/z (%) = 184 (2) M^+ , 155 (3), 122 (27), 111 (1), 87 (55), 73 (100), 66 (7), 55 (8).

7.3.6 (Benzyloxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (**171**)^[101]



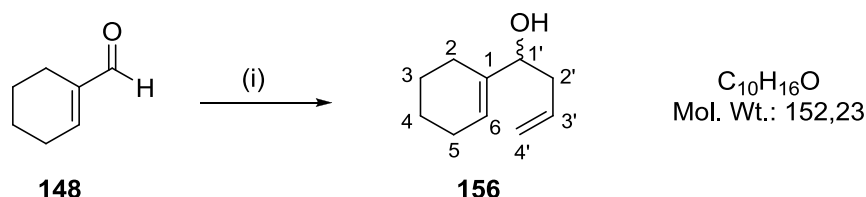
Schema 111: Synthese von (Benzyloxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (**171**). Reagenzien und Bedingungen: (i) Benzol, RF, 45%.

((Chloromethoxy)methyl)benzol (**242**) (75%ig, 1,00 g, 4,8 mmol) werden in Benzol p. a. (5 mL) gelöst und mit Triphenylphosphin (**241**) (1,26 g, 4,8 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 24 h zum Sieden erhitzt und anschließend filtriert und mit ein wenig Benzol nachgewaschen. Nach Trocknung im Hochvakuum wird (Benzyloxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (**171**) (0,90 g, 2,2 mmol, 45%) als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.99 (s, 2H, H-1), 6.27 (d, 2H, $^2J_{\text{PH}} = 4.3$ Hz, H-2), 7.55-7.88 (m, 20H, Phenyl)

7.4 Synthese des Dialdehydbausteins 138

7.4.1 1-Cyclohexenylbut-3-en-1-ol (156) ^[87]



Schema 112: Synthese von 1-Cyclohexenylbut-3-en-1-ol (**156**). Reagenzien und Bedingungen: (i) 1 M Allylmagnesiumbromid, Diethylether, -78°C , 84%.

Eine Lösung aus Cyclohex-1-en-carbaldehyd (**148**) (2,23 g, 20,3 mmol) in Diethylether (30 mL) wird mit einem Aceton/ CO_2 -Kühlbad auf -78°C gekühlt. Anschließend wird hierzu eine etherische 1 M Allylmagnesiumbromid-Lösung (22 mL, 22 mmol) über 15 min zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird noch für weitere 20 min bei -78°C gerührt und anschließend durch Entfernung des Kühlbades auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 3 h bei Raumtemperatur wird zu dem Reaktionsgemisch wässrige 10%ige Ammoniumchlorid-Lösung (35 mL) gegeben. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit Natriumchlorid (5 g) versetzt und noch zweimal mit Diethylether (30 mL) extrahiert. Nach Vereinigung der Etherphasen werden diese über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wird 1-Cyclohexenylbut-3-en-1-ol (**156**) (2,6 g, 17 mmol, 84%) als klares Öl erhalten. Das erhaltene Produkt ist ohne weitere Aufreinigung analysenrein. (Die nachfolgende anionenbeschleunigte OXY-COPE-Umlagerungs ist unter Kap. 7.4.5 beschrieben)

R_f(SiO₂): 0.16 (Cyclohexan/Ethylacetat 20:1)

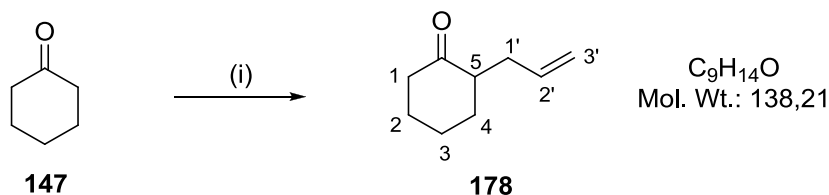
IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3384 (br), 3075 (w), 2925 (s), 2857 (m), 2837 (m), 1666 (w), 1640 (m), 1436 (m), 1297 (w), 1261 (w), 1138 (m), 1031 (m), 989 (m), 910 (s), 843 (m), 802 (w).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.47-1.78 (m, 8H, H-2, H-3, H-4, H-5), 2.25-2.33 (m, 2H, H-2'), 3.98 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, H-1'), 5.04-5.16 (m, 2H, H-4'), 5.65 (s, 1H, H-6), 5.76 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.5$ Hz, 1H, H-3') 7.24 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 22.8 (C-4), 22.9 (C-3), 24.4 (C-2), 24.9 (C-5), 41.8 (C-2'), 74.2 (C-1'), 119.5 (C-4'), 123.3 (C-6), 129.1 (C-1), 131.4 (C-3').

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV): m/z (%) = 152 (8) M^+ , 111 (19), 94 (100), 71 (28).

7.4.2 2-Allylcyclohexanon (**178**)^[97]



Schema 113: Synthese von 2-Allylcyclohexanon (**178**). Reagenzien und Bedingungen: (i) a) NaNH_2 , Diethylether, RT; b) Allylbromid, Diethylether, RT, 46%.

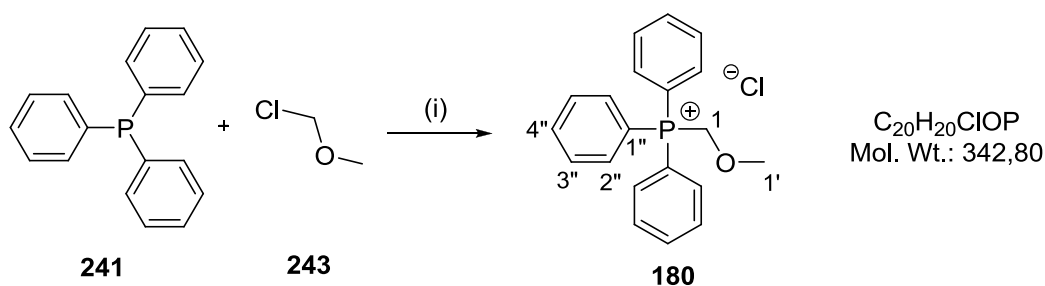
Cyclohexanon (**147**) (0,290 g, 3,0 mmol) wird in Diethylether abs. (10 mL) gelöst und mit Natriumamid (0,137 g, 3,5 mmol) versetzt. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur wird Allylbromid (0,363 g, 3,0 mmol) langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird noch für 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wird die Reaktion mit 10%iger wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (10 mL) abgebrochen. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach destillativer Aufreinigung wird 2-Allylcyclohexanon (**178**) (0,19 g, 1,4 mmol, 46%) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.14-1.37 (m, 1H, $\text{H}_{\text{A-4}}$), 1.50-1.71 (m, 2H, $\text{H}_{\text{A-2}}$, $\text{H}_{\text{A-3}}$), 1.72-1.85 (m, 1H, $\text{H}_{\text{B-3}}$), 1.86-1.97 (m, 1H, $\text{H}_{\text{A-1'}}$), 1.97-2.00 (m, 1H, $\text{H}_{\text{B-3}}$), 2.01-2.13 (m, 1H, $\text{H}_{\text{B-4}}$), 2.17-2.39 (m, 3H, $\text{H}_{\text{A-1}}$, $\text{H}_{\text{B-1}}$, H-5), 2.39-2.54 (m, 1H, $\text{H}_{\text{B-1'}}$), 4.87-5.03 (m, 2H, H-3'), 5.52-5.79 (m, 1H, H-2').

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 24.8 (C-3), 27.8 (C-2), 33.3 (C-4), 33.6 (C-1'), 39.2 (C-1), 50.1 (C-5), 115.9 (C-3'), 133.5 (C-2'), 212.3 (Carbonyl, C^{q}).

7.4.3 Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid (**180**) ^{[105], [106]}

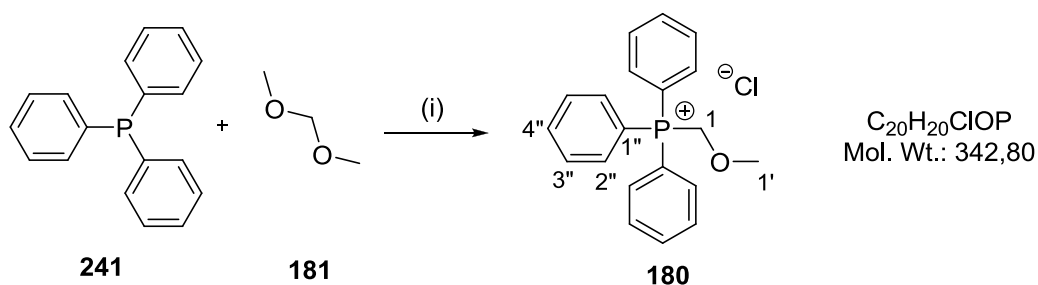
Aus *MOMCl*:



Schema 114: Synthese von Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid (**143**). Reagenzien und Bedingungen: (i) Benzol, RF, 91%.

Zu einer Lösung aus Triphenylphosphin (**241**) (8,33 g, 32 mmol) in Benzol p. a. (20 mL) wird Methoxymethylchlorid (**243**) (2,7 g, 2,55 mL, 33,6 mmol) zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für 18h auf Rückfluss gehalten. Nach Verdünnung mit Benzol (20 mL) wird der ausgefallene Feststoff filtriert, mit Benzol (20 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wird Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid (**180**) (10 g, 30 mmol, 91%) als weißer kristalliner Feststoff erhalten.

Aus *Formaldehyddimethylacetal*:



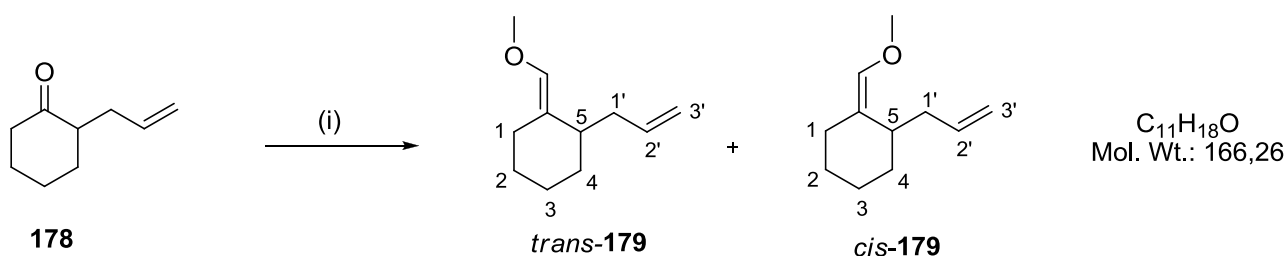
Schema 115: Synthese von Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid (**180**). Reagenzien und Bedingungen: (i) AcCl, CH₂(CH₃O)₂, RT, 93%.

Formaldehyddimethylacetal (**181**) (18,6 g, 21,6 mL, 244 mmol) werden unter Argon mit Acetylchlorid (15,5 g, 17 mL, 98 mmol) versetzt und für 16h gerührt. Es werden anschließend erneut Formaldehyddimethylacetal (24 mL) und Triphenylphosphin (**241**) (49,4 g, 188 mmol) zugegeben worauf nach 14 Tagen der Kolben durchkristallisiert. Der kristalline Feststoff wird mit Benzol aufgeschlemmt und filtriert. Nach Waschen mit Benzol und Trocknen des Feststoffs im Vakuum wird Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid (**180**) (60,0 g, 180 mmol, 93%) als weißer kristalliner Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.59 (s, 3H, H-1'), 5.75 (d, 2H, $^3J_{HP}$ = 4.5 Hz, H-1), 7.57-7.73 (m, 15H, H-2'', H-3'', H-4'').

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 61.9 (d, C-1', $^3J_{CP}$ = 13.0 Hz), 65,2 (d, C-1, $^3J_{CP}$ = 62.9 Hz), 115.8 (d, C-1'', $^1J_{CP}$ = 85.9 Hz), 129.7 (d, C-3'', $^3J_{CP}$ = 12.9 Hz), 133.3 (d, C-2'', $^2J_{CP}$ = 10.2), 134.7 (d, C-4'', $^4J_{CP}$ = 3.2 Hz).

7.4.4 1-Allyl-2-(methoxymethylen)cyclohexan



Schema 116: Synthese von 1-Allyl-2-(methoxymethylen)cyclohexan (**179**). Reagenzien und Bedingungen:

(i) a) Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid (**180**), 2,5 M *n*-BuLi, THF, 0°C; b) **178**, THF, 0°C, 70%.

Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid (**180**) (55,43 g, 161,7 mmol) werden in THF abs. (500 mL) vorgelegt. Die Lösung wird für 15 min auf 0 °C gekühlt und anschließend mit *n*-BuLi (61,75 mL, 154,4 mmol, 2,5 M in Hexan) versetzt. Nach einer Stunde Rühren wird 2-Allylcyclohexanon (**178**) (20,25 g, 147 mmol) zugetropft und die Reaktionslösung für 16 h gerührt. Die Reaktionslösung wird vom THF befreit und in Dichlormethan gelöst. Nach Fällung von Phosphinoxid mit Cyclohexan/MTBE (1:1) wird dieses abfiltriert. Die Lösung wird eingeeengt und erneut, dieses Mal über Kieselgel filtriert (Eluent CH:EE 4:1). Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem

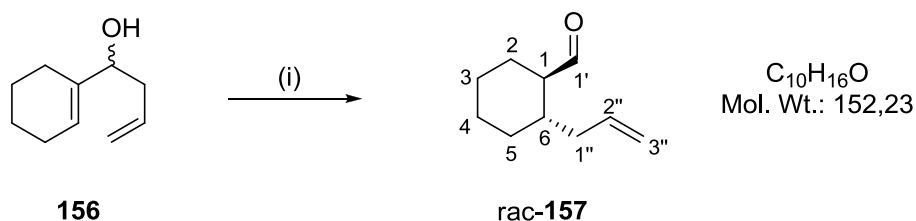
Druck wird das Rohprodukt destilliert. Es wird 1-Allyl-2-(methoxymethylen)cyclohexan (**179**) (17 g, 102 mmol, 70%) als klares Öl in einer *E/Z*-Mischung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.13 - 1.38 (m, 1H, H_A-4), 1.40-1.51 (m, 3H, H_A-2, H_A-3, H_A-4), 1.56-1.84 (m, 3H, H_A-1', H_B-3, H-5), 1.86-2.32 (m, 4H, H_A-1, H_B-1', H_B-3, H_B-4), 3.47 (s, 3H, H-2'', Isomer A), 3.50 (s, 3H, H-2'', Isomer B), 4.89-4.50 (m, 2H, H-3'), 5.65-5.80 (m, 2H, H-1'', H-2'').

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 23.6 (C-2, Isomer A), 23.8 (C-2, Isomer B), 27.2 (C-3 Isomer A), 26.7 (C-3, Isomer B), 30.2 (C-4), 32.7 (C-5, Isomer A), 32.9 (C-5, Isomer B), 35.8 (C-1, Isomer A) 36.7 (C-1, Isomer B), 39.1 (C-5), 59.2 (C-2'', Isomer A), 59.3 (C-2'', Isomer B), 114.7 (C-3', Isomer A), 115.2 (C-3', Isomer B), 120.1 (C-2'', Isomer A), 120.7 (C-1'', Isomer B), 137.8 (C-2', Isomer A), 138.0 (C-2', Isomer B), 139.1 (C-2'' Isomer A), 139.5 (C-2'', Isomer B).

7.4.5 2-Allyl-cyclohexan-carbaldehyd (*rac*-**157**)

Aus 1-Cyclohexenylbut-3-en-1-ol (**156**)



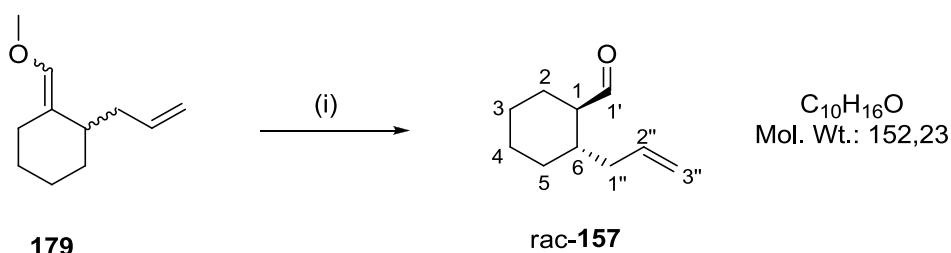
Schema 117: Synthese von 2-Allyl-cyclohexan-carbaldehyd (*rac*-**157**). Reagenzien und Bedingungen:

(i) 18-c-6, THF, KH, RT, 52%.

1-Cyclohexenylbut-3-en-1-ol (**156**) (2,6 g, 17 mmol) wird zusammen mit Kronenether (18-c-6, 5,28 g, 20 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (60 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wird anschließend langsam eine Suspension aus Kaliumhydrid (4,5 g, 115 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (60 mL) zugegeben. Die leicht orangefarbene Lösung wird für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit Methanol (15 mL) versetzt und für weitere 3 h gerührt bevor es mit einer

wässrigen 10%igen Ammoniumchlorid-Lösung (75 mL) sauer gestellt wird. Nach Zugabe von Natriumchlorid wird mit Diethylether (3 x 75 mL) extrahiert und danach vereinigt. Der Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel wird 2-Allyl-cyclohexan-carbaldehyd (*rac*-**157**) (1,35 g, 8,9 mmol, 52%) als klares Öl erhalten.

Aus 1-Allyl-2-(methoxymethylen)cyclohexan



Schema 118: Synthese von 2-Allyl-cyclohexan-carbaldehyd (**157**). Reagenzien und Bedingungen: (i) 2 M Salzsäure, THF, RT, 46%.

Es wird 1-Allyl-2-(methoxymethylen)cyclohexan (**179**) (17,47 g, 104,82 mmol) in THF (420 mL) vorgelegt und mit 2 M Salzsäure (105,5 mL) versetzt. Nach 43 h Rühren bei Raumtemperatur und vollständiger *cis/trans*-Isomerisierung (Kontrolle über Gaschromatographie) wird die Reaktionslösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und mit Diethylether extrahiert. Nach Entfernen des Ethers unter vermindertem Druck wird das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt. Es wird 2-Allyl-cyclohexan-carbaldehyd (**157**) (7,32 g, 48 mmol, 46%) als klares Öl erhalten.

R_f(SiO₂): 0,47 (Cyclohexan/Ethylacetat 20:1), 0,54 (Toluol/Essigsäureethylester 20:1)

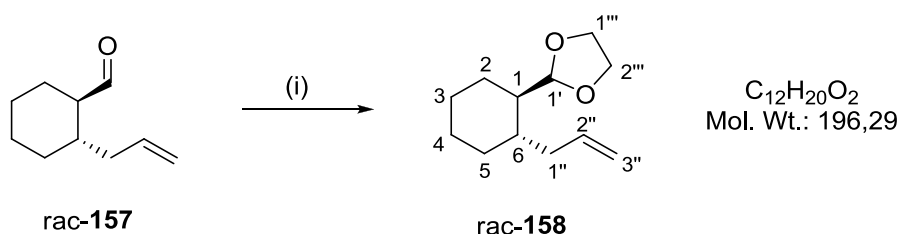
IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3077 (w), 2927 (m), 2855 (m), 2706 (w), 1722 (s), 1640 (w), 1448 (m), 1259 (w), 1078 (w), 996 (m), 911 (m), 732 (m), 696 (w).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.91-1.10 (m, 1H, H_A-5), 1.13-1.33 (m, 3H, H_A-2, H_A-3, H_A-4), 1.63-1.79 (m, 5H, H_B-2, H_B-3, H_B-4, H_B-5, H-6), 1.86-1.99 (m, 1H, H_A-1''), 2.00-2.11 (m, 1H, H-1), 2.11-2.21 (m, 1H, H_B-1''), 4.93-5.05 (m, 2H, H-3''), 5.65-5.81 (m, 1H, H-2''), 9.56 (d, 1H, ³J_{HH} = 3.4 Hz, H-1').

^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 24.7 (C-2), 26.0 (C-4), 26.9 (C-3), 30.3 (C-5), 36.4 (C-6), 38.9 (C-1''), 54.9 (C-1), 116.9 (C-3''), 136.0 (C-2''), 205.2 (C1').

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV): m/z (%) = 152 (11) M^+ , 134 (33), 123 (32), 109 (62), 98 (54), 81 (94), 67 (100), 55 (75).

7.4.6 2-(2-Allyl-cyclohexyl)-[1,3]dioxolan (158)



Schema 119: Synthese von 2-(2-Allyl-cyclohexyl)-[1,3]dioxolan (*rac*-**158**). Reagenzien und Bedingungen:

(i) Ethylenglykol, PPTS, Benzol, RF, 86%.

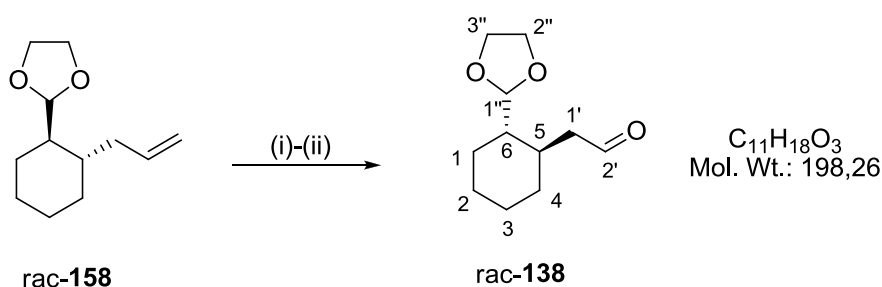
Zu einer Lösung aus 2-Allyl-cyclohexan-carbaldehyd (**157**) (1,35 g, 8,86 mmol) in Benzol (150 mL) werden Ethylenglykol (27 mL, 490 mmol) und PPTS (0,20 g, 0,8 mmol) gegeben. Aus dem erhaltenen zweiphasigen Gemisch wird anschließend für 18 h mit einem Wasserabscheider azeotrop Wasser entfernt. Zu dem Reaktionsgemisch wird dann eine wässrige 5%ige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) zugegeben. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit Benzol (2 x 40 mL) extrahiert. Die Benzolphasen werden vereinigt und mit Wasser (3 x 25 mL) zur Entfernung des im Benzol gelösten Ethylenglykols gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird 2-(2-Allyl-cyclohexyl)-[1,3]dioxolan (**158**) (1,50 g, 7,64 mmol, 86%) als klares Öl erhalten. Das Produkt ist ohne weitere Aufreinigung analysenrein.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.93-1.04 (m, 1H, $\text{H}_{\text{A-5}}$), 1.07-1.23 (m, 3H, $\text{H}_{\text{A-2}}$, $\text{H}_{\text{A-3}}$, $\text{H}_{\text{A-4}}$), 1.37-1.49 (m, 2H, H-1, H-6), 1.56-1.80 (m, 4H, $\text{H}_{\text{B-2}}$, $\text{H}_{\text{B-3}}$, $\text{H}_{\text{B-4}}$, $\text{H}_{\text{B-5}}$), 1.92-2,04 (m, 1H, $\text{H}_{\text{A-1''}}$), 2.27-2.37 (m, 1H, $\text{H}_{\text{B-1''}}$), 3,73-3,93 (m, 4H, H-1'''' , H-2''''), 4.90-4.95 (m, 1H, $\text{H}_{\text{A-3''}}$), 4.96 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 2.5$ Hz, H-1'), 4.98-5.01 (m, 1H, $\text{H}_{\text{B-3''}}$), 5.69-5.81 (m, 1H, H-2').

^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 24.6 (C-2), 25.4 (C-4), 25.7 (C-3), 31.7 (C-5), 37.8 (C-6), 37.9 (C-1''), 44.1 (C-1), 64.8 (C-1''' oder C-2'''), 64,9 (C-1''' oder C-2'''), 104,9 (C-1'), 115.8 (C-3''), 137.0 (C-2'').

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV): m/z (%) = 196 (2) M^+ , 125 (4), 99 (17), 73 (100).

7.4.7 (1,3-Dioxolan-2-yl)cyclohexyl)acetaldehyd (*rac*-138)



Schema 120: Synthese von Cyclohexylacetaldehyd (**138**). Reagenzien und Bedingungen: (i) a) $\text{K}_2\text{OsO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$, *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid, Aceton/ H_2O , 0°C ; b) Na_2SO_3 , Aceton/ H_2O , RT, 72%; (ii) $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_4$, CH_2Cl_2 , RT, 92%.

Zu einer Lösung aus 2-(2-Allyl-cyclohexyl)-[1,3]dioxolan (**158**) (1,1 g, 5,6 mmol) in Aceton (10 mL) wird bei 0°C $\text{K}_2\text{OsO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ (37 mg, 0,1 mmol) und H_2O (10 mL) gegeben. Anschließend wird diese Lösung mit *N*-Methylmorpholine-*N*-oxid als 50%ige Lösung in H_2O (1,7 g, 7,28 mmol) versetzt. Nach 24 h bei Raumtemperatur wird die Reaktion mit Natriumsulfit (5,3 g, 42 mmol) abgebrochen und für 1,5 h weitergerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck vom Aceton befreit und mit Wasser verdünnt. Nach Extraktion mit Ethylacetat (3 x 50 mL) werden die vereinigten organischen Phasen mit 1 M Natronlauge (2 x 50 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 x 50 mL) gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phasen über Natriumsulfat wird im Vakuum das Lösungsmittel entfernt. Es wird 3-(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)cyclohexyl)propan-1,2-diol (**169**) (922 mg, 4 mmol, 72%) als hochviskoses Öl erhalten.

3-(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)cyclohexyl)propan-1,2-diol (**169**) (50 mg, 0,22 mmol) wird in CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst und mit Blei(IV)acetat (98 mg, 0,22 mmol) versetzt. Dabei ist zu achten, dass das Bleiacetat vorher durch mehrmaliges Aufschlemmen mit Benzol und anschließendem Entfernen unter vermindertem Druck von überschüssiger Essigsäure befreit wird. Das Reaktionsgemisch wird für 2 h

gerührt und anschließend unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird über Kieselgel filtriert (Eluent: CH/EE 2:1). Nach Entfernen des Laufmittels unter vermindertem Druck wird Aldehyd **138** (40 mg, 0,2 mmol, 92%) erhalten.

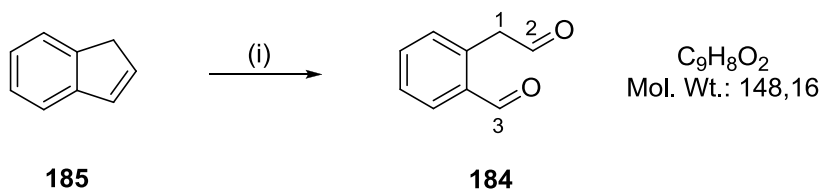
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.74-0.95 (m, 1H, $\text{H}_{\text{A-5}}$), 1.03-1.29 (m, 3 H, $\text{H}_{\text{A-2}}$, $\text{H}_{\text{A-3}}$, $\text{H}_{\text{A-4}}$), 1.51-1.57 (m, 2H, H-1, H-6), 1.61-1.87 (m, 4H, $\text{H}_{\text{B-2}}$, $\text{H}_{\text{B-3}}$, $\text{H}_{\text{B-4}}$, $\text{H}_{\text{B-5}}$), 1.91 - 2.07 (m, 1 H, $\text{H}_{\text{A-1''}}$), 2.23 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 16.7$, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$, $^3J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{A-1'}}$), 2.76 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 16.7$, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$, $^3J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{B-1'}}$), 3.71-3.96 (m, 4 H, H-2'' , H-3''), 4.69 (d, $^3J_{\text{HH}} = 4.4$ Hz, 1 H), 9.72 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz, 1 H, H-2').

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 25.4 (C-2), 25.9 (C-4), 26.5 (C-3), 26.9 (C-5), 33.5 (C-6), 45.1 (C-1), 49.0 (C-1'), 64.3 (C-2''), 64.9 (C-3''), 105.9 (C-1''), 203.0 (C-2')

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV): m/z (%) = 198 (2) M^+ , 155 (2), 125 (4), 111, (7), 99 (3), 73 (100), 58 (29), 43 (23).

7.5 Arbeiten zu dem Dialdehydbaustein aus Inden (185)

7.5.1 2-(2-Oxoethyl)benzaldehyd (184)



Schema 121: Synthese von 2-(2-Oxoethyl)benzaldehyd (**184**). Reagenzien und Bedingungen: (i) a) O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C ; b) Me_2S , CH_2Cl_2 , 49%.

In eine Lösung aus Inden (**185**) (11,60 g, 100.0 mmol) in CH_2Cl_2 abs. (100mL) wird bei -78°C (Aceton/ CO_2 -Kühlbad) für 45 min ein Ozonstrom geleitet (10 g/h). Anschließend wird zur Entfernung überschüssigen Ozons solange Stickstoff durch die Lösung geleitet bis sich die bläuliche Lösung wieder entfärbt. Der Reaktionslösung wird danach bei -78°C Dimethylsulfid (30 mL) zugegeben und

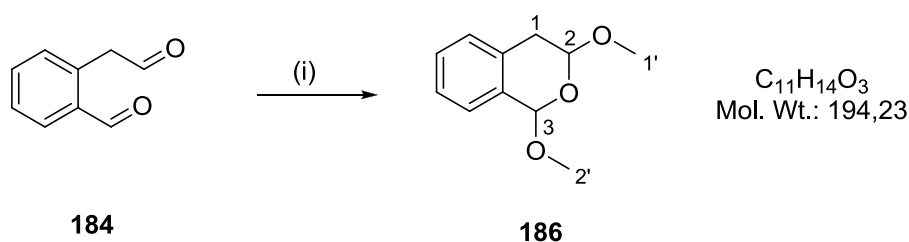
für 16 h weitergerührt. Zur Entfernung des gebildeten Dimethylsulfoxides wird danach mit Wasser (3 x 75 mL) gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat werden leichter flüchtige Komponenten unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (4:1) ergibt sich 2-(2-Oxoethyl)benzaldehyd (**184**) (7,23 g, 48.8 mmol, 49%) als hochviskoses Öl.

R_f(SiO₂): 0,56 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.12 (s, 2H, H-1), 7.21-7.26 (m, 1H, Aryl), 7.47-7.60 (m, 2H, Aryl), 7.76-7.87 (m, 1H, Aryl), 9.77 (t, 1H, ³J_{HH} = 1.2 Hz, H-2), 10.02 (s, 1H, H-3).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 48.1 (C-1), 127.9 (Aryl, CH), 132.6 (Aryl, CH), 133.7 (Aryl, CH), 135.4 (Aryl, CH), 193.3 (C-2), 198.4 (C-3).

7.5.2 1,3-Dimethoxyisochroman (**186**)



Schema 122: Synthese von 1,3-Dimethoxyisochroman (**186**). Reagenzien und Bedingungen:

(i) 2,2-Dimethoxypropan, PPTS, RT, 38%.

2-(2-Oxoethyl)benzaldehyd (**184**) (0,70 g, 4,7 mmol) wird in Aceton p. a. (20 mL) gelöst und unter Rühren zuerst mit 2,2-Dimethoxypropan (0,49 g, 4,7 mmol) und anschließend mit PPTS (0,13 g, 0,5 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 16 h bei Raumtemperatur gerührt und danach im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (7:1) ergibt sich 1,3-Dimethoxyisochroman (**186**) (0,34 g, 1,8 mmol, 38%) als klares Öl.

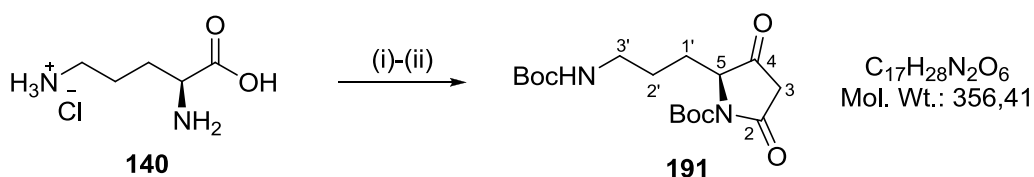
R_f(SiO₂): 0,68 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.89 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, H-1), 2.92 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Hz, H-1), 3.59 (s, 3H, H-2'), 3.62 (s, 3H, H-1'), 5.09 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Hz, H-2), 5.67 (s, 1H, H-3), 7.20-7.28 (m, 4H, Aryl).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 33.7 (C-1), 55.4 (C-2'), 56.1 (C-1'), 95.9 (C-2), 99.2 (C-3), 126.5 (Aryl, CH), 126.7 (Aryl, CH), 128.5 (Aryl, CH), 128.6 (Aryl, CH), 132.3 (Aryl, C^q), 133.3 (Aryl, C^q).

7.6 Kupplung der Bausteine

7.6.1 (*S*)-*tert*-Butyl-2-(3-(*tert*-butoxycarbonylamino)propyl)-3,5-dioxo-pyrrolidin-1-carboxylat (**191**)



Schema 123: Synthese von *N*^{*β*}-Boc-*N*^{*α*}-boc-L-ornithin (**190**) und Bisboc-geschützter Tetraamssäure **191**.

Reagenzien und Bedingungen: (i) NaOH, Boc_2O , Dioxan/ H_2O , RT, 95 %; (ii) a) Meldrumsäure, DMAP, CH_2Cl_2 , RT \rightarrow 0 °C; b) **190**, EDC x HCl, CH_2Cl_2 , 0 °C \rightarrow RT, 98%.

L-Ornithin Hydrochlorid (**140**) (1.69 g, 10 mmol) wird in einem Dioxan/ H_2O -Gemisch (1:1, 20 mL) vorgelegt und anschließend mit einer Lösung aus NaOH (800 mg, 20 mmol) in H_2O (10 mL) versetzt. Zu diesem Gemisch wird bei 0 °C langsam eine Lösung aus Boc_2O (97%ig, 4,95 g, 22 mmol) in Dioxan (20 mL) zugetropft. Nach 22.5 stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird unter vermindertem Druck vom Dioxan befreit und die wässrige Phase mit Ethylacetat (100 mL) überschichtet. Bei 0 °C wird langsam und unter Rühren eine wässrige gesättigte KHSO_4 -Lösung solange zugetropft, bis ein pH-Wert von 2-3 erreicht ist. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase anschließend erneut mit Ethylacetat (100 mL) extrahiert. Nach Vereinigung der organischen Phasen werden diese über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das farblose Öl wird in CH_2Cl_2 gelöst. Durch Zugabe von *n*-Hexan fällt ein weißer Feststoff aus. Der

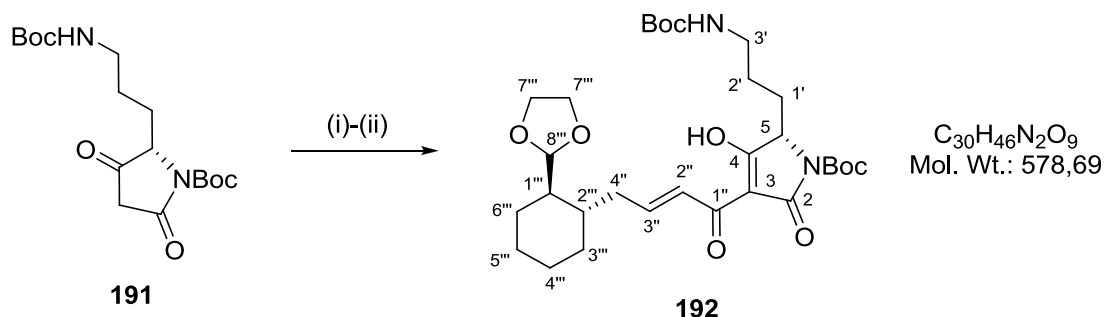
Feststoff wird abfiltriert und getrocknet. Es wird N^{α} -Boc- N^{δ} -boc-L-ornithin (**190**) (3.15 g, 9.47 mmol, 95%) als weißer Feststoff erhalten.

Anschließend werden Meldrumsäure (0.487 g, 3.38 mmol) und DMAP (0.523 g, 4.28 mmol) in einem separaten Kolben in CH_2Cl_2 (20 mL) vorgelegt und nach Lösung auf 0 °C gekühlt. Nach erfolgter Kühlung werden N^{δ} -Boc- N^{α} -boc-L-ornithin (**190**) (1.02 g, 3.07 mmol) und EDC x HCl (0.71 g, 3.70 mmol) zugegeben und die Reaktion für 22.5 h gerührt. Die Reaktionslösung wird anschließend auf Ethylacetat (75 mL) gegeben und in dieser Reihenfolge mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (2 x 50 mL), 5%ige wässrige Citronensäure-Lösung (3 x 100 mL) und zum Schluss erneut mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen. Die Ethylacetatphase wird getrocknet und für 30 min zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird Tetramsäure **191** (1.046 g, 3.02 mmol, 98%) als weißes Pulver erhalten. Sollte sich kein weißes Pulver bilden wird das Öl mehrmals mit CH_2Cl_2 aufgenommen und unter vermindertem Druck von diesem befreit. Anschließend wird das Produkt erneut in CH_2Cl_2 aufgenommen und unter Zugabe von Diethylether gefällt.

^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 1.05-1.26 (m, 2H, H-2'), 1.35 (s, 9H, Boc), 1.44 (s, 9H, Boc), 1.63-1.77 (m, 1H, H-1'), 1.88-2.05 (m, 1H, H-1'), 2.50 (qui, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, H-3'), 4.45-4.49 (m, 1H, H-5), 4.86 (s, 2H, H-3), 12.2 (NH_{Boc}).

^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 23.3 (C-2'), 24.9 (C-1'), 27.9 (Boc, *tert*-Butyl), 28.2 (Boc, *tert*-Butyl), 42.9 (C-3'), 59.7 (C-3), 66.8 (C-5), 84.4 (Boc, C^q), 148.9 (Urethan, C^q), 155.9 (Urethan, C^q), 172.3 (C-2), 204.2 (C-4).

7.6.2 3-Acyltetramsäure **192**



Schema 124: Synthese von 3-Acyltetramsäure **192**. Reagenzien und Bedingungen: (i) Ph_3PCCO (**24**), THF, RF, 100%; (ii) a) $\text{KO}t\text{Bu}$, THF, RF, 20 min; b) RCHO **138**, THF, RF, 20%.

Tetramsäure **191** (500 mg, 1.4 mmol) wird in THF (10 mL) gelöst und zum Sieden erhitzt. In der Siedehitze wird eine Lösung aus Ketenylidetriphenylphosphoran (**24**) (424.1 mg, 1.4 mmol) gelöst in THF (5 mL) zugetropft. Nach 19 h ist die Reaktion fertig. Die Reaktionskontrolle kann mittels ^{31}P -NMR erfolgen. 3-Acylylid **189** zeigt bei 15.3 ppm das Ylen und bei 22.9 ppm das Betain. Nach vollständigem Umsatz wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Es wird das 3-Acylylid **189** (924 mg, 1.4 mmol, 100%) als weißer Schaum erhalten. Anschließend wird 3-Acylylid **189** (189.4 mg, 0.29 mmol) in THF (12 mL) gelöst, mit KO t Bu (32.5 mg, 0.29 mmol) versetzt und zum Sieden erhitzt. Nach 20 min wird Dialdehyd **138** (57 mg, 0.29 mmol) gelöst in THF (3 mL) über 2 min zugetropft. Nach 24 stündigem Rühren unter Siedehitze wird die Reaktionslösung unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt an der präparativen HPLC aufgereinigt. Es wird die 3-Acyltetramsäure **192** (35 mg, 0.06 mmol, 20%) als rotbräunliches zähes Öl erhalten.

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3372 (w), 2979 (m), 2930 (m), 1764 (m), 1708 (s), 1637 (s), 1572 (s), 1514 (m), 1450 (m), 1392 (m), 1366 (m), 1350 (m), 1295 (s), 1251 (s), 1169 (s), 1137 (w), 987 (w), 939 (w), 875 (w), 780 (m), 733 (s), 701 (w).

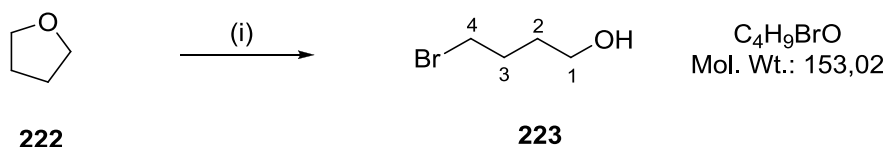
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.12-1.33 (m, 2H, H-2'), 1.44 (s, 9H, Boc), 1.48-1.56 (m, 4H, H_A-3'', H_A-4'', H_A-5'', H_A-6''), 1.58 (s, 9H, Boc), 1.58-1.79 (m, 5H, H_B-3'', H_B-4'', H_B-5'', H_B-6'', H_A-1') 1.80-1.92 (m, 1H, H_B-1'), 1.97-2.10 (m, 2H, H-1'', H-2''), 2.30-2.48 (m, 1H, H_A-4''), 2.63-2.78 (m, 1H, H_B-4''), 3.06-3.21 (m, 2H, H-3'), 3.79-4.02 (m, 4H, H-7''), 4.22 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 4.1 Hz, H-5), 4.89 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 3.6 Hz, H-8''), 7.22 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 16.0 Hz, H-2''), 7.39 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.8 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 16.0 Hz, H-3').

^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 25.3 (C-6''), 25.6 (C-2'), 25.7 (C-4''), 27.6 (C-1'), 27.8 (C-5''), 28.0 (Boc, *tert*-Butyl), 28.4 (Boc, *tert*-Butyl), 32.5 (C-3''), 38.0 (C-3'), 38.0 (C-4'), 38.8 (C-2''), 44.4 (C-1''), 64.7 (C-7''), 84.6 (Boc, C q), 64.4 (C-5), 99.7 (C-3), 105.4 (C-8''), 122.5 (C-2'), 148.7 (Urethan, C q), 153.2 (C-3'), 155.8 (Urethan, C q), 174.0 (C-2), 192.5 (C-1'), 201.4 (C-4).

8 Methiosetin (196) und TA-289 (197)

8.1 Decalincarbonsäure 199

8.1.1 Darstellung von 4-Brombutanol (223) ^[124]



Schema 125: Synthese von 4-Brombutanol (**223**). Reagenzien und Bedingungen: (i) konz. H_2SO_4 , 48% HBr, THF, RF, 27%.

Tetrahydrofuran (**222**) (100 g, 1.4 mol) wird auf 0°C gekühlt. Zügig wird danach H_2SO_4 (10 mL, konz.) und Bromwasserstoffsäure (160 mL, 1.4 mol, 48%ig) zugegeben. Nach 20 minütigem Erhitzen der Reaktionslösung zum Sieden wird diese sofort im Eisbad gekühlt und $NaHCO_3$ bis zum Ende der Gasentwicklung zugegeben. Anschließend wird das Gemisch mit Wasser (300 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether (200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und mit $NaSO_4$ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird 4-Brombutanol (**223**) (57.8 g, 0.38mol, 27%) erhalten.

R_f (SiO₂): 0.33 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.55-1.73 (m, 2H, H-3), 1.77-2.09 (m, 2H, H-2), 3.40 (t, 2H, $^3J_{HH}$ = 6.6 Hz, H-4), 3.61 (t, 2H, $^3J_{HH}$ = 6.4 Hz, H-1), 5.04 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 29.2 (C-3), 30.9 (C-2), 33.7 (C-4), 61.5 (C-1).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV): m/z (%) = 153 (6), 151 (5), 91 (4), 89 (15), 73 (26), 71 (43), 55 (100)

8.1.2 Darstellung von 4-Brombutanal (**222**)

Schema 126: Synthese von 4-Brombutanal (**222**). Reagenzien und Bedingungen: (i) PCC, $MgSO_4$, CH_2Cl_2 , RT, 54%.

4-Brombutanol (**223**) (8.61 g, 56 mmol) wird in CH_2Cl_2 (300 mL) gelöst und mit $MgSO_4$ (3g) versetzt. Unter Rühren wird PCC zugegeben (15.8 g, 73 mmol). Nach vollständigem Umsatz wird über Celite® filtriert und mit Kieselgel (15 g) eingengt. Anschließend wird die auf Kieselgel adsorbierte Rohsubstanz auf eine mit Kieselgel gepackte Fritte aufgetragen und mit Hilfe von Vakuum filtriert. Eine Vorfraktion von Cyclohexan (200 mL) wird verworfen. Danach wird mit einer Lösung 15% Essigsäureethylester in Cyclohexan (800 mL) eluiert und über Watte filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird 4-Brombutanal (**222**) (4.6 g, 31 mmol, 54%) als klare Flüssigkeit erhalten.

R_f (SiO₂): 0.48 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 7:3)

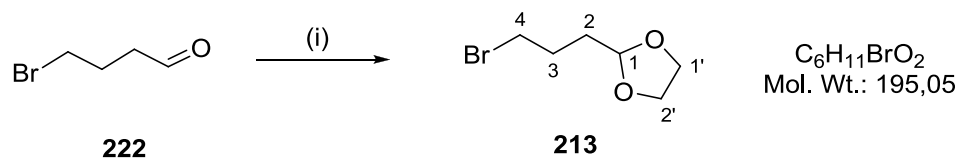
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.09 (qui, 2H, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, H-3), 2.59 (dt, 2H, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^3J_{HH}$ = 1.1 Hz, H-2), 3.38 (t, 2H, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz H-4), 9.73 (t, 1H, $^3J_{HH}$ = 1.1 Hz, H-1).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 24.8 (C-3), 32.7 (C-4), 41.9 (C-2), 200.5 (C-1).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV): m/z (%) = 152 (2); 150 (2); 124 (4); 122 (4); 109 (3); 107 (4); 95 (7); 93 (7); 81 (3); 79 (3); 71 (100).

8.1.3 Synthese von 2-(3-Bromopropyl)-1,3-dioxolan (**24**)^[125]

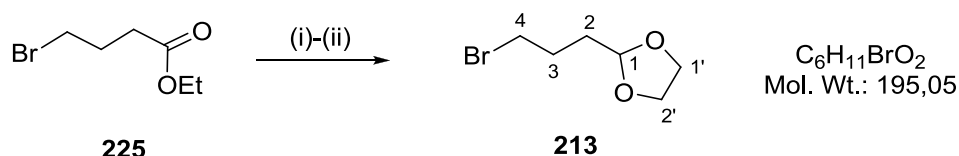
Aus 4-Brombutanal (**23**)



Schema 127: Synthese von 2-(3-Bromopropyl)-1,3-dioxolan (**213**). Reagenzien und Bedingungen: (i) Ethylenglycol, PPTS, Benzol, RF, 72%.

4-Brombutanal (**222**) (6.1 g, 40.41 mmol), Ethylenglycol (143 g, 2.3 mol), PPTS (1.1 g, 4.05 mmol) werden in Benzol (500 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 16 h am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt (120°C). Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur wird Natronlauge (250 mL, 0.5 M) und Diethylether (500 mL) zugegeben. Zum Entfernen des Ethylenglycols wird die organische Phase mit Wasser (3 x 250 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über $NaSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung und Destillation wird 2-(3-Bromopropyl)-1,3-dioxolan (**213**) (5.66 g, 29 mmol, 72%) als klare Flüssigkeit erhalten.

Aus Ethyl-4-brombutanoat (**25**)



Schema 128: Synthese von 2-(3-Bromopropyl)-1,3-dioxolan (**213**). Reagenzien und Bedingungen: (i) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78 °C; (ii) Ethylenglycol, *p*-TosOH, Benzol, RF, 68% über 2 Stufen.

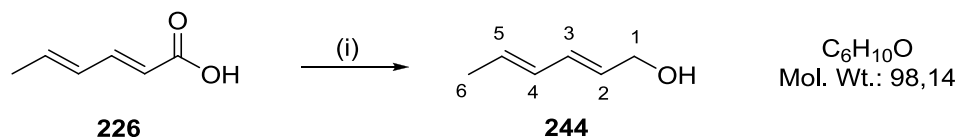
Zu einer Lösung aus Ethyl-4-brombutanoat (**225**) (19,5 g, 0,1 mol) in CH_2Cl_2 (180 mL) wird DIBAL-H (100 mL, 1 M in Hexan) mittels Spritzenpumpe in einer Geschwindigkeit von 1 mL/min zugetropft. Die Reaktionslösung wird für 1 h bei -78 °C gerührt. Anschließend wird

Salzsäure (240 mL, 2,7 M, 10%ig) bei -78 °C zur Reaktionslösung zugegeben und 1 h bis zu einer Temperatur von 0 °C gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtrierung über Celite® und Watte wird die organische Phase unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Reaktionsprodukt wird in Benzol (350 mL) aufgenommen und Ethylenglycol (46 g, 0,75 mol) und *p*-TsOH (0,68 g, 4 mmol) werden hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird über Nacht an einem Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit NaHCO₃ (3 g) versetzt. Nach 10 min Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über K₂CO₃ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Dieser Ansatz wird dreimal durchgeführt. Das erhaltene Rohprodukt aller Ansätze wird über Kieselgel mittels DCVC vorgereinigt und anschließend bei 117 °C und 45 mbar destilliert. Es wird 2-(3-Brompropyl)-1,3-dioxolan (**213**) (13,2 g, 67.7 mmol, 68%) als klares, farbloses Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.74-1.81 (m, 2H, H-2), 1.92-1.99 (m, 2H, H-3), 3.42 (t, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 2H, H-4), 3.81-3.83 (m, 2H, H-1' oder H-2'), 3.91-3.93 (m, 2H, H-1' oder H-2'), 4.86 (t, ³J_{HH} = 4.5 Hz, 1H, H-1)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 27.0 (C-2), 32.1 (C-3), 33.4 (C-4), 64.8 (C-1', C-2'), 103.5 (C-1)

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 195 (1) M⁺, 193 (2), 151 (2), 149 (2), 107 (1), 85 (4), 73 (100), 46 (1).

8.1.4 Synthese von Sorbinalkohol (**244**) ^[127]

Schema 129: Synthese von Sorbinalkohol (**244**). Reagenzien und Bedingungen: (i) LiAlH_4 , Diethylether, RF, 76%.

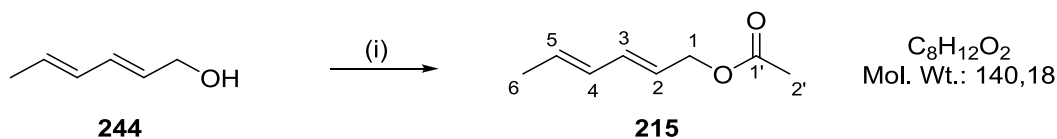
Zu LiAlH_4 (7.6 g, 0.2 mol) in Diethylether (500 mL) wird Sorbinsäure (**226**) (20.0 g, 0.179 mol) vorsichtig eingetragen. Die Reaktionslösung wird anschließend für 1 h zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und es werden H_2O (15 mL), Natronlauge (13 mL, 1 M) und anschließend erneut Wasser (15 mL) vorsichtig zugegeben. Die organische Phase wird über Celite[®] filtriert und über MgSO_4 getrocknet. Anschließend wird die organische Phase unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Es wird Sorbinalkohol (**244**) (13.34 g, 0.136 mol 76%) als klares Öl erhalten.

R_f (SiO₂): 0.29 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 7:3)

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.66-1.73 (m, 3H, H-6), 2.73 (s, 1H, OH), 4.02-4.09 (m, 2H, H-1), 5.56-5.72 (m, 2H, H-2, H-5), 5.93-6.05 (m, 1H, H-4), 6.07-6.18 (m, 1H, H-3).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 17.8 (C-6), 63.0 (C-1), 129.2 (C-5), 129.6 (C-2), 130.7 (C-4), 131.5 (C-3).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV): m/z (%) = 98 (93) M^+ , 83 (80), 81 (22), 80 (79), 79 (100), 77 (51), 70 (23), 69 (42), 67 (25), 65 (26), 57 (27), 55 (86), 54 (27), 53 (47).

8.1.5 Synthese von Sorbinacetat (**215**)^[128]

Schema 130: Synthese von Sorbinolacetat (**215**). Reagenzien und Bedingungen: (i) Ac_2O , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 89%.

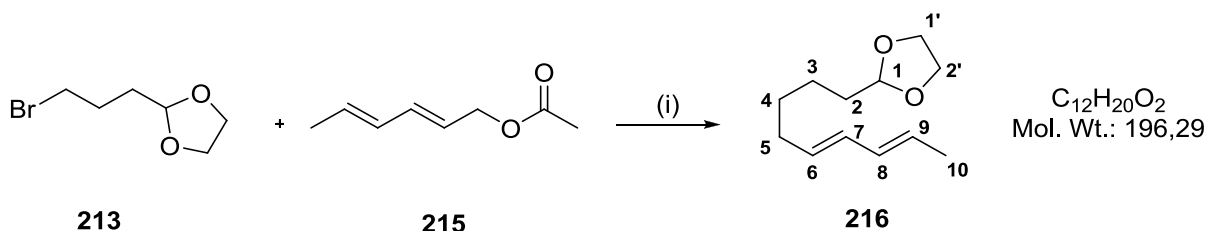
Sorbinalkohol (**244**) (13.34 g, 0.13 mol), Triethylamin (17.9 g, 0.17 mol), Essigsäureanhydrid (15.3 g, 0.15 mol) und DMAP (100 mg, 0.82 mmol) werden über Nacht in CH_2Cl_2 (250 mL) gerührt. Es wird anschließend mit CH_2Cl_2 (100 mL) verdünnt und mit Wasser (300 mL) versetzt. Nach Trennung der Phasen wird die Wasserphase mit CH_2Cl_2 (4 x 50mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und destillativer Reinigung des Rohproduktes wird Sorbinacetat (**215**) (16.9 g, 0.12 mol, 89%) als klares, farbloses Öl erhalten.

R_f (SiO₂): 0.71 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 7:3)

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.69-1.75 (m, 3H, H-6), 2.01 (s, 3H, H-2'), 4.52 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.8 Hz, 2H, H-1), 5.51-5.79 (m, 1H, H-2), 5.66-5.79 (m, 1H, H-5), 5.94-6.09 (m, 1H, H-4), 6.14-6.29 (m, 1H, H-3).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 13.4 (C-6), 17.7 (C-2'), 64.6 (C-1), 123.5 (C-2), 130.2 (C-4), 130.7 (C-5), 134.5 (C-3), 1170.3 (C-1').

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV): m/z (%) = 140 (28) M^+ , 97 (11), 83 (11), 81 (57), 80 (39), 79 (100), 77 (23), 69 (18), 67 (11), 54 (7), 53 (37).

8.1.6 Synthese von 2-(5*E*,7*E*)-Nona-5,7-dien-1-yl)-1,3-dioxolan (**15**)

Schema 131: Synthese von Nodienyldioxolan (**15**). Reagenzien und Bedingungen: (i) a) Mg, C₂H₄Br, **213**, THF, RT; b) **215**, CuBr x Me₂S, THF, -40 °C, c) NaOH, MeOH/THF, RT, 78%.

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wird unter Argon zu Magnesiumspäne (3,06 g, 142,6 mmol), überschichtet mit THF (17 mL), ein Sechstel der Lösung aus 2-(3-Bromopropyl)-1,3-dioxolan (**213**) (13,94 g, 71,4 mmol) in THF (17 mL) zugetropft. Um das Magnesium zu aktivieren wird zusätzlich C₂H₄Br₂ (0,50 mL, 0,51 mmol) zugegeben. Die restliche Lösung von 2-(3-Bromopropyl)-1,3-dioxolan (**213**) wird mit weiteren THF (42 mL) verdünnt, innerhalb von 15 min dem Kolben zugetropft und die Reaktionsmischung 1,5 h bei 30 °C gerührt. In einem zweiten ausgeheizten Schlenkkolben werden unter Argon Sorbinacetat (8,84 g, 59,2 mmol) und CuBr x Me₂S-Komplex (1,28 g, 18,0 mmol) in THF (85 mL) gelöst und mittels Acetonitril-Trockeneis Bad auf -40 °C gekühlt. Die Grignardlösung des ersten Kolbens wird mittels einer Spritze der Sorbinacetatlösung zugetropft, wobei eine tief dunkelvioletten Färbung der Lösung eintritt. Die Reaktionslösung wird 3 h bei -40 °C gerührt und über Nacht auf RT aufgetaut. Zur Reaktionslösung wird gesättigte NH₄Cl-Lösung (170 mL) gegeben und für 5 min gerührt. Anschließend wird die wässrige Phase von der organischen getrennt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Es wird ein 3:1 Gemisch aus MeOH/THF (500 mL) und NaOH (30 g) hinzugefügt und die Lösung für 1,5 h gerührt, um nicht abreagiertes Sorbinacetat zu hydrolysieren. Danach wird ein 1:1 Gemisch aus NaHCO₃/H₂O (400 mL) zur Reaktionslösung gegeben und für weitere 5 min gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase dreimal mit Diethylether gewaschen, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wird 2-(5*E*,7*E*)-Nona-5,7-dien-1-yl)-1,3-dioxolan (**15**) (9 g, 45,9 mmol, 78%) als zähes Öl erhalten.

R_f (SiO₂): 0,34 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 9:1)

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3015, 2927, 2859, 1436, 1409, 1211, 1130, 1059, 1033, 986, 942, 863, 737, 709.

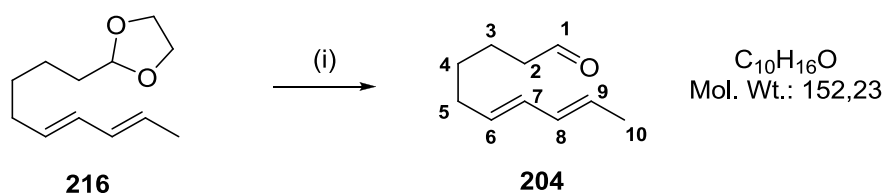
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.32-1.45 (m, 4H, H-3, H-4), 1.54-1.64 (m, 2H, H-2), 1.65-1.71 (m, 3H, H-10), 1.95-2.07 (m, 2H, H-5), 3.72-3.84 (m, 2H, H1', H2'), 3.85-3.97 (m, 2H, H1', H2'), 4.79 (t, ³J_{HH} = 4.58 Hz, 1H, H-1), 5.41-5.59 (m, 2H, H-6, H-9), 5.88-6.03 (m, 2H, H-7, H-8).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 17.9 (C-10), 23.5 (C-3), 29.2 (C-4), 32.4 (C-2), 33.5 (C-5), 64.7 (C-1', C-2'), 104.5 (C-1), 126.6 (C-9), 130.4 (C-7), 131.5 (C-8), 131.6 (C-6).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV): m/z (%) = 196 (6) M⁺, 136 (2), 134 (26), 125 (6), 123 (2), 119 (26), 105 (10), 99 (45), 81 (25), 73 (100), 68 (18), 55 (13).

HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ berechnet für C₁₂H₂₁O₂⁺ 197.15361, gefunden 197.15366

8.1.7 Synthese von (6*E*,8*E*)-Deca-6,8-dienal (**204**) [129]



Schema 132: Synthese von Decadienal **204**. Reagenzien und Bedingungen: (i) AcOH, THF/H₂O, 90 °C, 97%.

Es wird 2-(5*E*,7*E*)-Nona-5,7-dien-1-yl)-1,3-dioxolan (**216**) (1,29 g, 6,55 mmol) vorgelegt. Anschließend werden THF (19 mL), H₂O (23 mL) und AcOH (12 mL) dem Kolben zugeführt und die Reaktionslösung für 1,5 h auf 90 °C erhitzt (Reaktionskontrolle erfolgt über Gaschromatographie). Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (50 mL) abgebrochen. Die wässrige Phase dreimal mit *n*-Hexan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über NaSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels

unter vermindertem Druck wird (6*E*,8*E*)-Deca-6,8-dienal (**204**) (0,97 g, 6,38 mmol, 97%) als farbloses Öl erhalten.

R_f (SiO₂): 0,70 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 7:3)

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3017, 2932, 2720, 1725, 1449, 988.

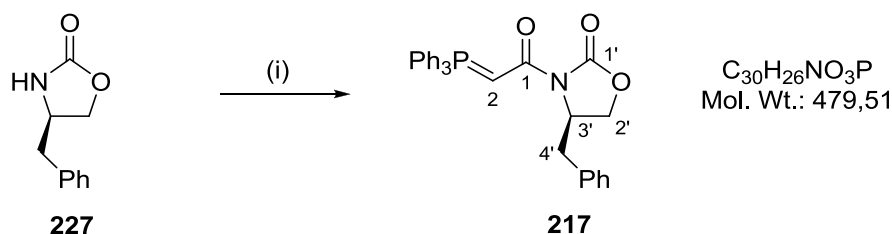
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.28-1.42 (m, 2 H, H-4), 1.49-1.63 (m, 2 H, H-3), 1.64-1.71 (m, 3 H, H-10), 1.94-2.07 (m, 2 H, H-5), 2.33-2.40 (dt, ³*J*_{HH} = 7.4 Hz, ³*J*_{HH} = 1.8 Hz, 2 H, H-2), 5.36-5.63 (m, 2 H, H-6/H-9), 5.86-6.01 (m, 2 H, H-7/H-8), 9.69 (t, ³*J*_{HH} = 1.8 Hz, 1 H, H-1).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 17.8 (C-2), 21.4 (C-4), 28.7 (C-5), 32.1 (C-2), 43.6 (C-10), 126.9 (C-9), 130.7 (7), 130.8 (8), 131.4 (C-6), 202.5 (C-1).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 152 (18) M⁺, 137 (5), 123 (7), 109 (17), 95 (14), 93 (28); 91 (17), 85 (2), 84 (33), 81 (100), 79 (84), 77 (26), 68 (44), 67 (66), 57 (3), 55 (29), 53 (43)

HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ berechnet für C₁₀H₁₇O⁺ 153.12739, gefunden 153.12739.

8.1.8 (*R*)-4-Benzyl-3-[2-(triphenylphosphanylidene)-acetyl]-oxazolidin-2-on (**217**)^[122]



Schema 133: Synthese von Triphenylphosphanyliden-acetyl-oxazolidin-2-on **217**. Reagenzien und Bedingungen: (i) Ph₃PCCO (**24**), Toluol, RF, 72%.

Ketenylidetriphenylphosphoran (**24**) (776 mg, 2,57 mmol) wird in absolutiertem Toluol (1,5 mL) vorgelegt. Anschließend wird Evans-Auxiliar **227** (455 mg, 2,57 mmol) zugegeben

und die Lösung 12 h unter Rückfluss bei 120°C gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wird das Rohprodukt in der Siedehitze in Essigsäureethylester gelöst und im Gefrierfach auskristallisiert. Es wird das Evans-Ylid **217** (886 mg, 1,85 mmol, 72%) als weißer kristalliner Feststoff erhalten.

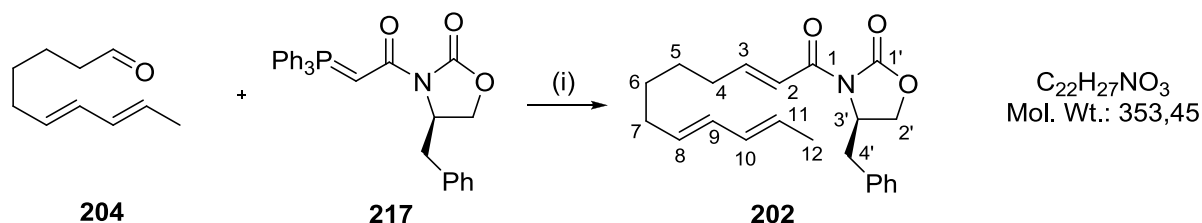
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.82 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 11.1$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 13.0$ Hz, H_A-4'), 3.26 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 13.0$ Hz, H_B-4'), 4.00 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, H_A-2'), 4.09 (pt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, H_B-2'), 4.71-4.78 (m, 1H, H-3'), 4.75 (d, 1H, $^2J_{\text{HP}} = 23.7$ Hz, H-2), 7.13-7.31 (m, 5H, Evans, Phenyl-H), 7.37-7.60 (m, 9H, PPh₃), 7.61-7.79 (m, 6H, PPh₃).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 38.7 (C-4'), 38.8 (d, $^1J_{\text{CP}} = 121.2$ Hz, C-2), 54.9 (C-3'), 65.0 (C-2'), 126.7 (Evans, Phenyl, CH), 126.9 (d, $^1J_{\text{CP}} = 92.4$ Hz, Phenyl, C_{ipso}), 128.5 (Phenyl, CH), 128.8 (Phenyl, CH), 128.9 (Phenyl, CH), 129.7 (Phenyl, CH), 132.2 (Phenyl, CH), 133.1 (Phenyl, CH), 133.2 (Phenyl, CH), 136.6 (Evans Phenyl, C_{ipso}), 155.1 (C-1'), 165.1 (C-1).

³¹P-NMR (160 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 18.27

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV): m/z (%) = 479 (25), 303 (87), 302 (42), 301 (100), 275 (7), 262 (11), 196 (18), 183 (32), 165 (28), 152 (10), 91 (22), 77 (8).

8.1.9 Synthese von 5(R)-4-Benzyl-3-((2E,8E,10E)-dodeca-2,8,10-trienoyl) oxazolidin-2-on (**202**)



Schema 134: Synthese von Trienoyloxazolidinone **202**. Reagenzien und Bedingungen: (i) Toluol, 80°C, 58%.

Es wird (6*E*,8*E*)-Deca-6,8-dienal (**204**) (0,97 g, 6,38 mmol) in absolutiertem Toluol (100 mL) vorgelegt. Es wird 5-Benzylloxazolidin-*N*-ketophosphotriphenylylid **217** (4,47 g, 9,33 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung bei 80 °C für 24 h gerührt. Über ³¹P-NMR kann der Reaktionsfortschritt verfolgt werden. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographischer Aufreinigung wird *trans*-Enamid **202** (1.3 g, 3.7 mmol, 58%) als klares, klebriges Öl erhalten.

R_f (SiO₂): 0,47 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1)

Drehwert: [α]_D = -31.1 (20°C, *c* = 1, CH₂Cl₂)

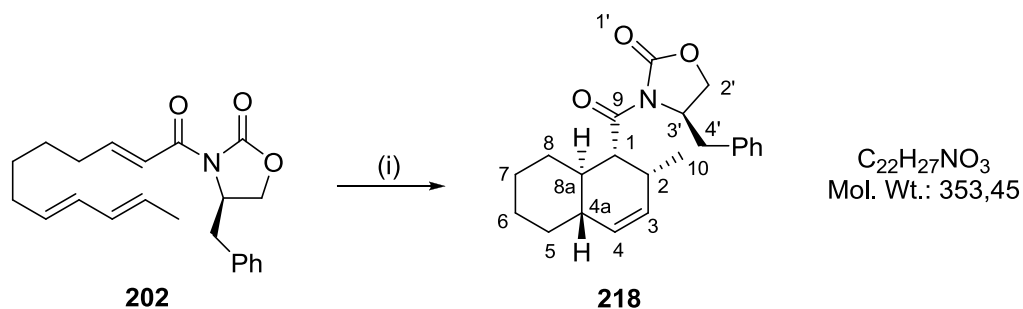
IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3016, 2926, 2855, 1774, 1682, 1634, 1498, 1455, 1386, 1352, 1290, 1209, 1196, 1110, 1099, 1077, 1054, 987, 923, 851, 806, 761, 750, 731, 700.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.35-1.56 (m, 4 H, H-5, H-6), 1.71 (d, ³*J*_{HH} = 6.2 Hz, 3 H, H-12), 2.10 (dt, ³*J*_{HH} = 7.2 Hz, ³*J*_{HH} = 14.2 Hz, 2 H, H-7), 2.28 (dt, ³*J*_{HH} = 6.8 Hz, ³*J*_{HH} = 13.0 Hz, 2 H, H-4), 2.77 (dd, ³*J*_{HH} = 13.2 Hz, ³*J*_{HH} = 9.6 Hz, 1 H, H_A-4'), 3.32 (dd, ³*J*_{HH} = 13.2 Hz, ³*J*_{HH} = 3.2 Hz, 1 H, H_B-4'), 4.11-4.22 (m, 2 H, H-2'), 4.72 (ddd, ³*J*_{HH} = 3.4 Hz, ³*J*_{HH} = 7.0 Hz, ³*J*_{HH} = 13.1 Hz, 1H, H-3'), 5.45-5.63 (m, 2 H, H-8/H-11), 5.92-6.06 (m, 2 H, H-9/H-10), 7.11-7.37 (m, 7 H, Phenyl-*H*, H-2, H-3).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 17.9 (C-2), 27.6 (C-3), 28.9 (C-4), 32.2 (C-5), 32.5, 37.9 (C-4'), 55.3 (C-3'), 66.0 (C-2'), 127.0 (Phenyl, CH), 127.3 (Phenyl, CH), 128.9 (Phenyl-*C_{Ips}*), 129.4 (Phenyl, CH), 130.6 (C-8), 131.4 (C-11), 131.5 (C-9), 135.4 (Phenyl, CH), 150.9 (C-2), 151.7 (C-1'), 165.1 (C-1).

HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ berechnet für C₂₂H₂₈O₃N⁺ 354.20615, gefunden 354.20605.

8.1.10 (4*R*)-Benzyl-3-((1*R*,2*R*,4*aS*,8*aR*)-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydro-2-methylnaphthalene-1-carbonyl)oxazolidin-2-on (218)



Schema 135: Synthese von *Cycloaddukt* **218**. Reagenzien und Bedingungen: (i) a) 0.9 M Me₂AlCl in *n*-Hexan, CH₂Cl₂, –30 °C; b) 1 M Salzsäure, RT, 99%.

Trienoyloxazolidinone **202** (475 mg, 1.34 mmol) wird mit CH₂Cl₂ (38 mL) vorgelegt und mit einem Brombenzol/Trockeneisbad auf –30 °C gekühlt. Anschließend wird langsam Me₂AlCl in Hexan (3 mL, 2.69 mmol, 0.9 M) zugetropft. Die Reaktionslösung wird über 4.5 h auf –30 °C gehalten. Ansschließend wird Salzsäure (20 mL, 1 M) zugegeben und vier Mal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die Lösung wird anschließend über Kieselgel filtriert. Bei vorhandener Trübung der Lösung filtriert man diese erneut, dieses Mal über einem Bett aus Celite. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung wird Cycloaddukt **218** (474 mg, 99%) als zähes Öl erhalten.

R_f (SiO₂): 0,63 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 4:1)

Drehwert: [α]_D = –122.5 (20 °C, *c* = 0.98, CH₂Cl₂)

IR (ATR): ν (cm^{–1}) = 2926, 1776, 1694, 1449, 1384, 1372, 1349, 1322, 1292, 1261, 1234, 1215, 1194, 1148, 1101, 1087, 1049, 1020, 998, 909, 817, 792, 767, 729, 700.

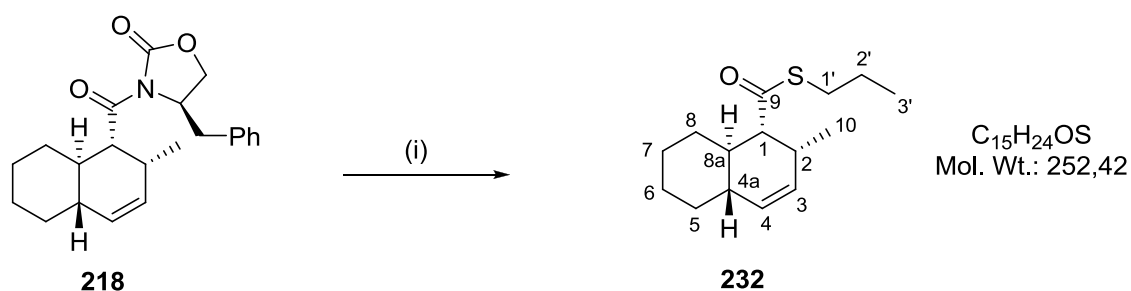
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.79-0.90 (m, 1H, H_A-8), 0.95 (d, 3 H, ³*J*_{HH} = 7.2 Hz, H-10), 1.00-1.22 (m, 1H, H_A-5), 1.24-1.47 (m, 2 H, H_A-6, H_A-7), 1.52-1.67 (m, 1H, H-8*a*), 1.71-1.82 (m, 4H, H-4*a*, H_B-5, H_B-6 and H_B-7), 1.86-1.96 (m, 1H, H_B-8), 2.63 (dd, 1H, ³*J*_{HH} = 10.6, ³*J*_{HH} = 13.1 Hz, H_A-4'), 2.73-2.88 (m, 1H, H-2), 3.42 (dd, 1H, ³*J*_{HH} = 3.3 Hz, ³*J*_{HH} = 13.1 Hz, H_B-4'), 3.82 (dd, 1H, ³*J*_{HH} = 5.9 Hz, ³*J*_{HH} = 11.3 Hz, H-1), 4.10-4.19 (m, 2H, H-2'), 4.72 (ddd, 1H, ³*J*_{HH} = 3.4 Hz, ³*J*_{HH} = 7.0 Hz, ³*J*_{HH} = 13.9 Hz, H-3'), 5.41 (br d, 1H, ³*J*_{HH} = 9.9 Hz, H-4),

5.58 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 2.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.9$ Hz, H-3), 7.23-7.31 (m, 3H, Phenyl-H), 7.32-7.37 (m, 2H, Phenyl-H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 17.7 (C-10), 26.5 (C-7 oder C-6), 26.5 (C-7 oder C-6), 30.0 (C-8), 30.8 (C-2), 33.1 (C-5), 36.5 (C-8a), 38.2 (C-4'), 41.8 (C-4a), 47.6 (C-1), 55.3 (C-3'), 65.9 (C-2'), 127.2 (Phenyl, CH), 128.9 (Phenyl, CH), 129.3 (Phenyl, C_{ipso}), 130.6 (C-4 oder C-3), 130.8 (C-4 oder C-3), 135.5 (Phenyl, CH), 153.0 (C-1'), 173.5 (C-9).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}^+$ 354.20637, gefunden 354.20554.

8.1.11 (1*R*,2*R*,4*aS*,8*aR*)-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydro-2-methylnaphthalene-1-carbonsäurethiopropylester (**232**)



Schema 136: Synthese von Decalinoylcarbonsäurethiopropylester **232**. Reagenzien und Bedingungen:

(i) Propanthiol, *n*-BuLi, THF, 0°C, 99%.

Zu einer Lösung von Cycloaddukt **218** (50 mg, 0,14 mmol) in THF (0,9 mL) wird bei 0 °C Propanthiol (0,1 mL, 1,1 mmol) gegeben. In diese Lösung wird langsam eine *n*-Butyllithium-Lösung (0,1 mL, 2,25 M in Hexan) getropft. Nach 10 min Reaktionszeit wird Wasser (7,5 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch viermal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über NaSO_4 getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Aufreinigung über Säulenchromatographie wird Thioester **232** (35 mg, 99%) als wachsartiger Feststoff erhalten.

R_f (SiO_2): 0,7 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1)

Drehwert: $[\alpha]_D = -41.9$ (20°C, $c = 1$, CH_2Cl_2)

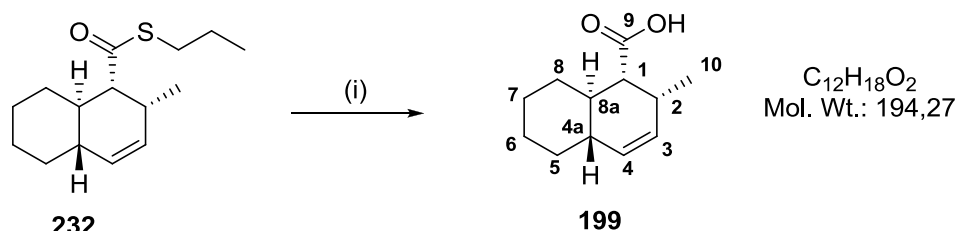
IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2962, 2921, 2873, 2852, 1694, 1684, 1447, 1375, 1291, 1241, 1088, 1084, 1018, 998, 953, 913, 893, 862, 847, 824, 804, 788, 739, 721, 554.

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.78-0.93 (m, 1H, $\text{H}_{\text{A-8}}$), 0.85 (d, 3 H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, H-10), 0.93 (t, 3 H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, H-3'), 0.99-1.11 (m, 1H, $\text{H}_{\text{A-5}}$), 1.20-1.34 (m, 2 H, $\text{H}_{\text{A-6}}$, $\text{H}_{\text{A-7}}$), 1.43-1.56 (m, 1H, H-8a), 1.55 (sx, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$, H-2'), 1.61-1.75 (m, 4H, H-4a, $\text{H}_{\text{B-5}}$, $\text{H}_{\text{B-6}}$ and $\text{H}_{\text{B-7}}$), 1.77-1.87 (m, 1H, $\text{H}_{\text{B-8}}$), 2.45-2.61 (m, 1H, H-1), 2.78 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, H-1'), 5.53 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 2.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.9$ Hz, H-3).

^{13}C NMR (125,7 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 13.3 (C-3'), 17.3 (C-10), 23.2 (C-2'), 26.4 (C-7 oder C-6), 26.6 (C-7 oder C-6), 29.5 (C-1'), 30.5 (C-8), 33.0 (C-2), 33.5 (C-5), 36.2 (C-8a), 37.0 (C-4a), 42.4 (C-1), 130.8 (C-4 oder C-3), 130.8 (C-4 oder C-3), 200.3 (C-9).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{OS}^+$ 253.16206, gefunden 253.16194.

8.1.12 (1*R*,2*R*,4*aS*,8*aR*)-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydro-2-methylnaphthalene-1-carbonsäure (**199**)



Schema 137: Synthese von Decalinoylcarbonsäure **199** aus Thioester **232**. Reagenzien und Bedingungen: (i) AgNO_3 , Dioxan/ H_2O , RF, 93%.

Aus Thioester 232 (Argentolyse)

Zu einer Lösung von Thioester **232** (351mg, 1,39 mmol) in Dioxan/Wasser (30 mL, 4:1) wird AgNO_3 (1500 mg, 8,83 mmol) gegeben und die Lösung solange zum Sieden erhitzt, bis über Dünnschichtchromatographie kein Edukt mehr zu erkennen ist. Die so erhaltene Suspension wird anschließend vier Mal mit CH_2Cl_2 extrahiert und über einem Bett aus Celite[®] filtriert.

Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wird Decalincarbonsäure **199** (251 mg, 1.29 mmol, 93%) zu als weißer kristalliner Feststoff erhalten.

R_f (SiO₂): 0,5 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1)

Schmp.: 123.2 °C

Drehwert: [α]_D = -159,2 (20°C, *c* = 0.97, CH₂Cl₂)

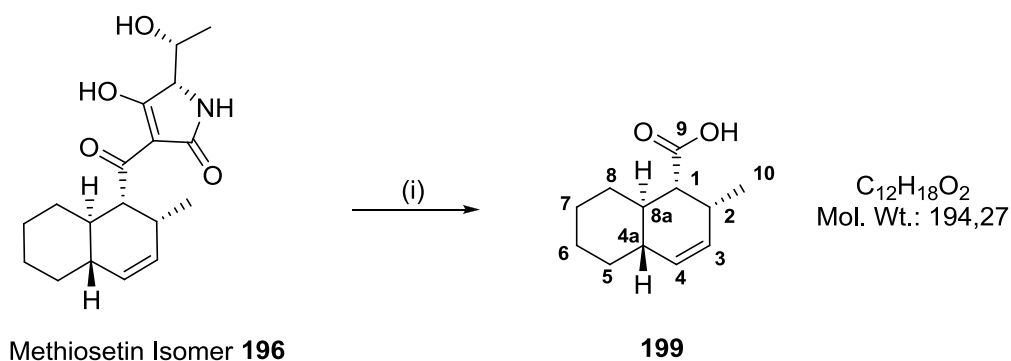
IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2929, 2852, 1703, 1447, 1420, 1292, 1262, 1223, 1194, 948, 743, 717, 671, 582, 567.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.83-0.98 (m, 1H, H_A-8), 0.98 (d, 3 H, ³*J*_{HH} = 7.2 Hz, H-10), 1.02-1.10 (m, 1H, H_A-5), 1.19-1.46 (m, 4H, H_A-6, H_A-7, H-8a, H-2), 1.61-1.82 (m, 4H, H-4a, H_B-5, H_B-6, H_B-7), 1.95-2.06 (m, 1H, H_B-8), 2.51-2.64 (m, 1H, H-1), 5.37 (br d, 1H, ³*J*_{HH} = 9,9 Hz, H-4), 5.53 (ddd, 1H, ³*J*_{HH} = 2.6 Hz, ³*J*_{HH} = 3.9 Hz, ³*J*_{HH} = 9.9 Hz, H-3), 10.97 (br s, 1H, COOH).

¹³C NMR (125,7 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 17.6 (C-10), 26.5 (C-7 oder C-6), 26.5 (C-7 oder C-6), 30.0 (C-8), 32.1 (C-2), 33.1 (C-5), 36.2 (C-8a), 42.0 (C-4a), 49.0 (C-1), 130.5 (C-4 oder C-3), 131.0 (C-4 oder C-3), 180.6 (C-9).

HRMS (ESI) *m/z*: [M-H]⁻ berechnet für C₁₂H₁₇O₂⁻ 193.12231, gefunden 193.12279.

Aus der Spaltung von Methiosetin Isomer 196



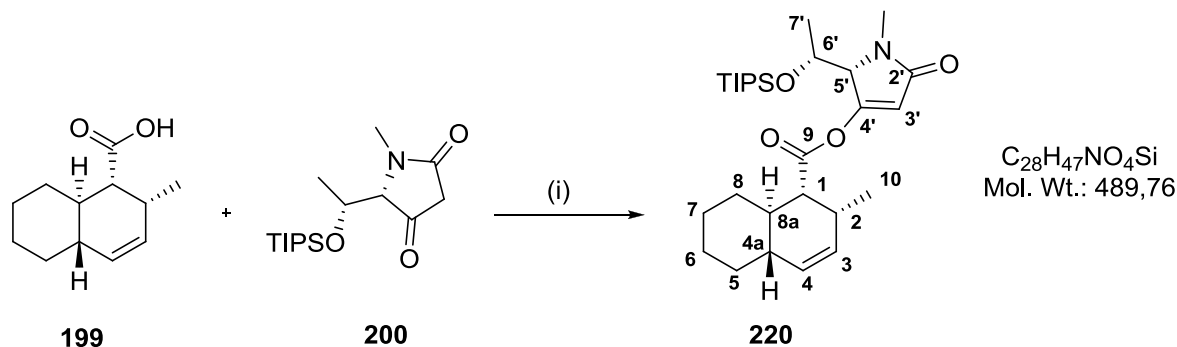
Schema 138: Synthese von Decalinsäure **199** mittels oxidativer Spaltung. Reagenzien und Bedingungen: (i) 30%ig H₂O₂, 1 M NaOH, MeOH, RT, 35%.

Zu einer Lösung von Methiosetin Isomer **196** (30 mg, 0,09 mmol) in MeOH (1 mL) wird H₂O₂-Lösung (30% in H₂O, 2 mL), wässrige NaOH-Lösung (1 mL, 1 M) und H₂O (5 mL) gegeben und anschließend bei Raumtemperatur gerührt. Nach 4 h und 8 h wird zu dieser Lösung jeweils erneut H₂O₂-Lösung (30% in H₂O, 1 mL), wässrige NaOH-Lösung (0,5 mL, 1 M) und H₂O (0,5 mL) zugegeben. Nach insgesamt 24 h wird Salzsäure (1 M) solange zugegeben bis ein pH-Wert von 1-2 erreicht ist. Die Lösung wird mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt. Es wird Decalincarbonsäure **199** (6 mg, 35%) als farblose Kristalle erhalten.

Drehwert: $[\alpha]_D = -157,2$ (20°C, $c = 0,5$, CH₂Cl₂) Alle anderen Daten sind mit denen welche für die Decalinoylcarbonsäure **199** aus Thioester **232** erhalten wurden identisch.

8.2 Kupplung der Bausteine

8.2.1 4-*O*-Acyl-TIPS-methiosetin **220**



Schema 139: Synthese von 4-*O*-Acyl-TIPS-methiosetin **220**. Reagenzien und Bedingungen:

(i) EDC x HCl, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 53%.

Decalinoylcarbonsäure **199** (77 mg, 0,4 mmol), EDC x HCl (153,4 mg, 0,8 mmol), Tetramsäure **200** (124,26 mg, 0,4 mmol) und DMAP (9,77 mg, 0,08 mmol) werden bei 0 °C in CH₂Cl₂ (3 mL) gelöst. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wird mit CH₂Cl₂ (50 mL) verdünnt und zuerst mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (2 x 25 mL) dann 5%ige wässrige Citronensäure-Lösung (3 x 25mL) und zum Schluss erneut mit gesättigter wässriger

Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen. Anschließend wird über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung wird 4-*O*-Acyl-TIPS-methiosetin **220** (104 mg, 0.21 mmol, 53 %) als gelbliches wachsartiges Öl erhalten.

R_f (SiO₂): 0,23 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 4:1)

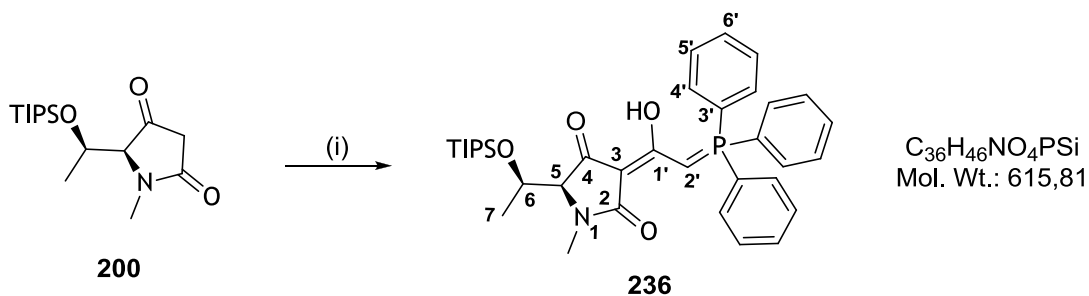
IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2922, 2865, 1776, 1698, 1619, 1462, 1379, 1356, 1283, 1260, 1169, 1150, 1098, 1077, 1055, 1002, 966, 920, 881, 846, 793, 757, 728, 677, 655.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.84-0.94 (m, 1 H, H_A-8), 0.93 (d, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 3 H, H-10), 1.05 (s, 18 H, TIPS), 1.00-1.14 (m, 1H, H_A-5), 1.24-1.53 (m, 4H, H-7', H_A-7), 1.60-1.81 (m, 4 H, H-4a, H-6, H_B-5, H_B-7), 1.95-2.06 (m, 1H, H_B-8), 2.51-2.64 (m, 1H, H-2), 2.70 dd, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ³J_{HH} = 11.5 Hz, 1H, H-1), 2.91 (s, 3H, NCH₃), 3.98 (d, ³J_{HH} = 2.9 Hz, 1 H, H-5'), 4.34 (dq, ³J_{HH} = 2.9 Hz, ³J_{HH} = 6.3 Hz, 1 H, H-6'), 4.65 (s, 1H, H-3') 5.38 (br d, ³J_{HH} = 9.9 Hz, 1H, H-4), 5.52 (ddd, ³J_{HH} = 2.6 Hz, ³J_{HH} = 4.4 Hz, ³J_{HH} = 9.9 Hz, 1H, H-3).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 17.7 (C-7'), 17.8 (C-10), 26.3 (C-7), 26.5 (C-6), 27.4 (NCH₃), 29.8 (C-8), 32.0 (C-5), 32.9 (C-2), 36.3 (C-8a), 42.0 (C-4a), 49.9 (C-1), 66.5 (C-6'), 67.6 (C-5'), 108.6 (C-3'), 130.8 (C-4), 130.0 (C-3), 169.3 (C-4'), 174.1 (C-2'), 203.8 (C-9).

8.3 Methiosetin über “late-stage” IMDA-Reaktion

8.3.1 3-[(Triphenylphosphoranyliden)acetyl]-(5*S*)-((1'*R*)-1'triisopropylsilyloxy-ethyl)-1-methylpyrrolidin-2,4-dion (**236**)



Schema 140: Synthese von Phosphoranylid **236**. Reagenzien und Bedingungen: (i) Ph_3PCCO (**24**), THF, RF, 100%.

Tetramsäure **200** (570 mg, 1.8 mmol) wird in absolutiertem THF (24 mL) gelöst und mit Ketenylditriphenylphosphoran (**24**) (604 mg, 2.0 mmol) versetzt. Die Lösung wird für 5 h zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wird Ylid **236** (1108.5 mg, 1.8 mmol, 100%) als bräunlicher Schaum erhalten.

Schmp.: 81.2 °C

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2941, 2864, 1656, 1612, 1550, 1463, 1437, 1190, 1103, 1067, 1015, 997, 882, 851, 783, 746, 719, 690, 570, 540.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.98 - 1.11 (m, 42 H, SiCHCH_3 , SiCHCH_3), 1.39 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 3 H, H-7), 1.44 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 3 H, H-7), 3.02 (s, 3 H, NCH_3), 3.02 (s, 3 H, NCH_3), 3.36 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$ Hz, 1 H, H-5), 3.43 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$ Hz, 1 H, H-5), 4.44 (qd, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$ Hz, 1 H, H-6), 4.45 (qd, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$ Hz, 1 H, H-6), 5.23 (d, $^3J_{\text{HH}} = 20.3$ Hz, 1 H, schneller H-D-Austausch wird in CDCl_3 beobachtet; Signal verschwindet über Nacht), 7.45 - 7.68 (m, 30 H, C-3', C-4', C-5', C-6').

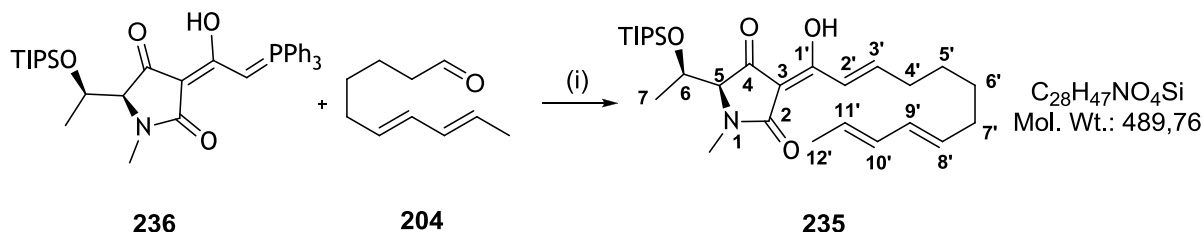
$^{31}\text{P-NMR}$ (202.5 MHz, CDCl_3): Ylid/Betain ~3:1 14.8/14.9 (P=CHCOH), 21.4/21.9 ($\text{P}^+\text{CH}_2\text{CO}^-$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 12.2 (SiCHCH_3), 17.75/17.78 (SiCHCH_3), 21.8/22.3 (C-7), 28.58/ 28.64 (NCH_3), 51.2 (d, $^1J_{\text{PC}} = 109.9$ Hz; C-2'), 51.4 (d, $^1J_{\text{PC}} = 111.7$ Hz; C-2'),

67.7/ 68.3 (C-6), 69.3/71.3 (C-5), 91.1/94.9 (d, $^3J_{PC} = 12.7$ Hz, C-3), 119.0 (d, $^1J_{PC} = 88.1$ Hz, C-3'), 124.5/124.7 (d, $^1J_{PC} = 91.7$ Hz, C-3'), 128.1 (Phenyl, CH), 128.2 (Phenyl, CH), 128.3 (Phenyl, CH), 128.73 (Phenyl, CH), 128.76 (Phenyl, CH), 128.83 (Phenyl, CH), 128.9 (Phenyl, CH), 129.3 (Phenyl, CH), 129.4 (Phenyl, CH), 129.9 (Phenyl, CH), 130.0 (Phenyl, CH), 131.61 (Phenyl, CH), 131.63 (Phenyl, CH), 131.70 (Phenyl, CH), 132.47 (Phenyl, CH), 132.50 (Phenyl, CH), 132.55 (Phenyl, CH), 132.57 (Phenyl, CH), 132.70 (Phenyl, CH), 132.79 (Phenyl, CH), 132.84 (Phenyl, CH), 133.5 (Phenyl, CH), 133.6 (Phenyl, CH), 134.61 (Phenyl, CH), 134.63 (Phenyl, CH), 172.5/173.4 (C-2), 172.3/177.1 (C-1'), 189.7/ 192.8 ppm (C-4).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ berechnet für $C_{36}H_{47}NO_4PSi^+$ 616.3007, gefunden 616.2998.

8.3.2 (5*S*)-((1*R*)-Triisopropylsilyloxyethyl)-1-methyl-3-((2*E*, 8*E*, 10*E*) dodecatrienoyl)-pyrrolidin-2,4-dion (**235**)



Schema 141: Synthese von Trienoyltetramsäure **235**. Reagenzien und Bedingungen: (i) a) $KOtBu$, CH_2Cl_2 , RT; b) Decadienal **204**, CH_2Cl_2 , RT, 68%.

Eine Lösung von Ylid **236** (390 mg, 0,6 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) wird unter Ausschluß von Luft und Feuchtigkeit mit $KOtBu$ (74 mg, 0,66 mmol) versetzt. Nach vollständiger Auflösung der Base (ca. 30 min) wird Decadienal **204** (100 mg, 0,66 mmol) zugetropft und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung mit 1 M wässriger $NaHSO_4$ -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird das Rohprodukt durch Umkehrphasen-Säulenchromatographie (C-18, Spülen mit 85% MeOH, 0,1% $HCOOH$ in der Wasserfraktion, Eluieren des Produktes mit reinem MeOH) aufgereinigt. Nach Entfernen des Methanols unter vermindertem Druck wird Dodecatrienoyltetramsäure **235** (200 mg, 0,4 mmol, 68%) als gelbes Öl erhalten.

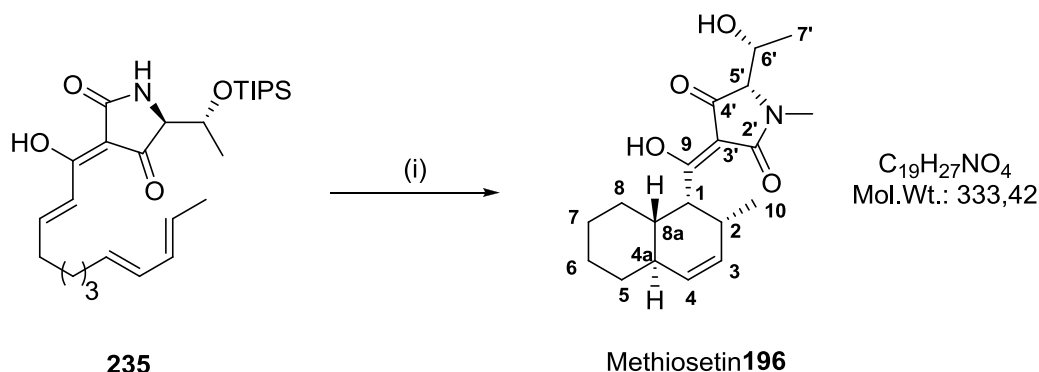
IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2938, 2866, 1709, 1645, 1583, 1461, 1375, 1327, 1215, 1139, 1097, 1068, 986, 910, 882, 828, 782, 731, 677.

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) = ppm 0.75-1.10 (m, 21 H, SiCHCH_3 , SiCHCH_3), 1.33-1.50 (m, 4H, H-5', H-6'), 1.40 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 3 H, H-7), 1.69 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, 3 H, H-12'), 1.98 - 2.10 (m, 2 H, H-7'), 2.21 - 2.35 (m, 2 H, H-4'), 3.09 (s, 3 H, NCH_3), 3.47 (d, $^3J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, 1 H, H-5), 4.52 (qd, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, 1 H, H-6), 5.32 - 5.63 (m, 2 H, H-8', H-11'), 5.84 - 6.06 (m, 2 H, H-9', H-10'), 6.98 - 7.17 (m, 2 H, H-2', H-3').

^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 12.5 (SiCHCH_3), 17.9 (SiCHCH_3), 18.0 (C-12'), 22.6 (C-7), 27.7 (C-5'), 28.9 (C-6'), 29.1 (NCH_3), 32.2 (C-7'), 32.9 (C-4'), 68.2 (C-6), 72.3 (C-5), 100.2 (C-3), 121.6 (C-2'), 126.8 (C-8'), 130.6 (C-11'), 131.2 (C-9'), 131.5 (C-10'), 149.4 (C-1'), 172.5 (C-2), 174.4 (C-1'), 193.3 (C-4).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{NO}_4\text{Si}^+$ 490.3347, gefunden 490.3348; $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{NaNO}_4\text{Si}^+$ 512.3166, gefunden 512.3168; $[\text{M}-\text{H}]^-$ berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{NO}_4\text{Si}^-$ 488.3202, gefunden 488.3212.

8.3.3 Methioisetin (196)



Schema 142: Synthese von dem Methioisetin Isomer (**196**). Reagenzien und Bedingungen: (i)

Protokoll A a) 1 M Me_2AlCl in *n*-Hexan, CH_2Cl_2 , RT; b) $\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$, RT; c) MeOH, RF, 29%;

Protokoll B a) $\text{La}(\text{OTf})_3$, CH_2Cl_2 , RT; b) HF/Pyridin, THF, RT, 59%.

Protokoll A

Zu einer Lösung aus Dodecatrienoyltetramsäure **235** (200 mg, 0,4 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) wird Me_2AlCl -Lsg (2 Äq., 0,8 mL, 1 M in *n*-Hexan) tropfenweise zugegeben. Nach 3 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung mit 1 M wässriger NaHSO_4 -Lösung gewaschen und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird das Rohprodukt in CH_2Cl_2 (10 mL) bei Raumtemperatur unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss gelöst und mit $\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$ (211 μL , 0,8 mmol, 48% in Diethylether) versetzt. Nach Rühren über Nacht wird die Lösung mit 1 M wässriger NaHSO_4 -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird der BF_2 -Komplex durch zweistündiges Kochen in MeOH hydrolysiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen und mehrmals mit H_2O gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach Reinigung der freien 3-Acyltetramsäure mittels präparativer HPLC (Kinetex C-18, 5 μm , Spülen mit 65% MeOH mit 0,1% HCOOH in der Wasserfraktion, Elution des Produkts mit 77% MeOH) wird Methioisetin **196** (38 mg, 0,11 mmol, 29%) als gelbliches Öl erhalten.

Protokoll B

Zu einer Lösung aus Dodecatrienoyltetramsäure **235** (274 mg, 0,56 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) wird $\text{La}(\text{OTf})_3$ (328,2 mg, 0,56 mmol) gegeben und für 2 d gerührt. Die Lösung wurde anschließend mit 1 M wässriger NaHSO_4 -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird das Rohprodukt in THF (1 mL) gelöst und in ein Kunststoffröhrchen überführt. Anschließend wird HF (70% in Pyridin, 100 μl , 3,6 mmol) zugegeben. Nach 24 h Rühren wird die Reaktion mit Et_3SiH (573 μL , 3,6 mmol) versetzt und die Lösung für weitere 30 min gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung auf MeOH/Wasser (65/35, 20 mL) gegossen und das so erhaltene Rohprodukt nach Filtration durch einen Spritzenfilter mittels präparativer HPLC gereinigt (Kinetex C-18, 5 μm , Spülen mit 65% MeOH mit 0,1% HCO_2H in der Wasserfraktion, Eluieren des Produktes mit 77% MeOH mit 0,1% HCO_2H in der Wasserfraktion). Die Produktfraktionen werden gesammelt und nach Entfernung des Methanols unter vermindertem Druck die resultierenden wässrigen Phasen mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die Phasen werden getrennt und die organischen Phasen werden vereinigt. Nach Trocknung über Natriumsulfat wird unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Methiosetin **196** (110 mg, 0,33 mmol, 59%) wird als gelbes Öl erhalten.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}} = -63$ (25°C, $c = 0.824$, MeOH)

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3438 (br), 3010, 2968, 2925, 2854, 1705, 1644, 1606, 1485, 1449, 1394, 1374, 1333, 1281, 1257, 1212, 1124, 1088, 989, 946, 732.

^1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4): δ (ppm) = 0.88 - 0.92 (m, 1 H, $\text{H}_{\text{A}-8}$), 0.96 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, 3 H, $\text{H}-10$), 1.05-1.10 (m, 1H, $\text{H}_{\text{A}-5}$), 1.14 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 2 H, $\text{H}-7'$), 1.27 - 1.40 (m, 1H, $\text{H}_{\text{A}-7}$), 1.59 (tdd, $^3J_{\text{HH}} = 11.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 11.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz, 1 H, $\text{H}-8\text{a}$), 1.66 - 1.77 (m, 4 H, $\text{H}-4\text{a}$, $\text{H}-6$, $\text{H}_{\text{B}-5}$, $\text{H}_{\text{B}-7}$), 1.78 - 1.88 (m, 1H, $\text{H}_{\text{B}-8}$), 2.47 - 2.58 (m, 1 H, $\text{H}-2$), 2.99 (s, 3 H, NCH_3), 3.70 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 11.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz, 1 H, $\text{H}-1$), 3.80 (d, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Hz, 1 H, $\text{H}-5'$), 4.18 (qd, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Hz, 1 H, $\text{H}-6'$), 5.41 (d, $^3J_{\text{HH}} = 9.9$ Hz, 1H, $\text{H}-4$), 5.55 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 9.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2.7$ Hz, 1 H, $\text{H}-3$).

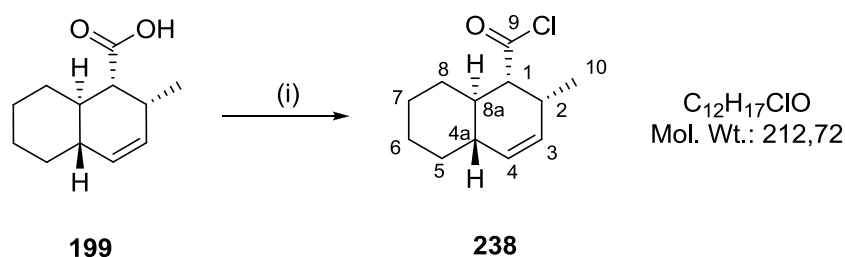
^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 17.6 ($\text{C}-7'$), 17.8 ($\text{C}-10$), 26.5 ($\text{C}-7$), 26.6 ($\text{C}-6$), 27.1 (NCH_3), 29.9 ($\text{C}-8$), 33.0 ($\text{C}-5$), 33.2 ($\text{C}-2$), 36.0 ($\text{C}-8\text{a}$), 42.2 ($\text{C}-4\text{a}$), 46.6 ($\text{C}-1$), 66.7 ($\text{C}-6'$), 68.5 ($\text{C}-5'$), 102.7 ($\text{C}-3'$), 130.8 ($\text{C}-4$), 130.9 ($\text{C}-3$), 174.1 ($\text{C}-2'$), 191.1 ($\text{C}-9$), 194.8 ($\text{C}-4'$).

^1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4): δ (ppm) = 0.88 (dq, $^3J_{\text{HH}} = 12.2$ Hz, 2.5 Hz, 1 H, H_A-8), 0.92 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, 3H, H-10), 1.05 - 1.14 (m, 1 H, H_A-5), 1.31 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 3 H, H-7'), 1.56 (qd, $^3J_{\text{HH}} = 11.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2.5$ Hz, 1 H, H-8a), 1.74 - 1.78 (m, 4 H, H-4a, H-6, H_B-5, H_B-7), 1.85 (d, $^3J_{\text{HH}} = 11.6$ Hz, 1 H, H_B-8), 2.53 (td, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, 1 H, H-2), 3.06 (s, 3 H, NCH₃), 3.71 (br s, 1 H, H-5'), 3.77 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 11.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Hz, 1 H, H-1), 4.16 (qd, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.4$ Hz, 1 H, H-6'), 5.41 (d, $^3J_{\text{HH}} = 9.8$ Hz, 1 H, H-4), 5.56 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2.5$ Hz, 1 H, H-3).

HRMS (ESI) m/z : [M-H]⁻ berechnet für C₁₉H₂₆NO₄⁻ 332.1856, gefunden 332.1871

8.4 TA-289 (197)

8.4.1 Decalincarbonsäurechlorid 238



Schema 143: Synthese von Decalinoylcarbonsäurechlorid **238**. Reagenzien und Bedingungen: (i) SOCl₂, CH₂Cl₂, RT, 100%.

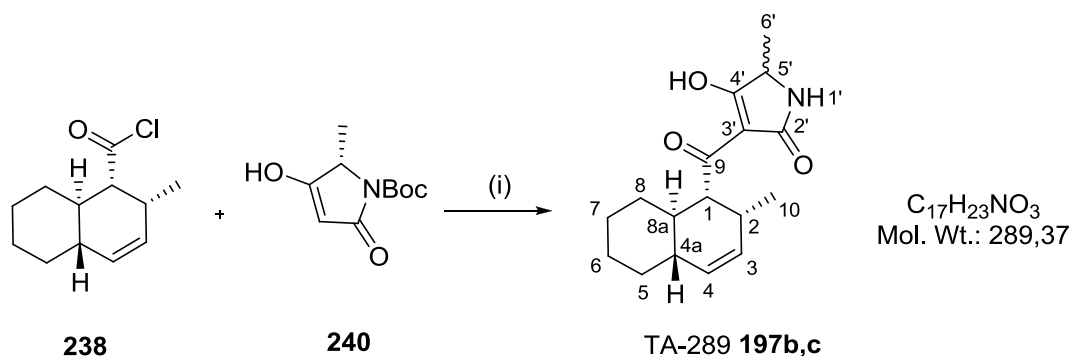
Decalinoylcarbonsäure **199** (117 mg, 0,6 mmol) wird in CH₂Cl₂ (3 mL) unter Ausschluß von Luft und Feuchtigkeit gelöst. Anschließend wird SOCl₂ (435 μ L, 714 mg, 6 mmol) zugegeben. Nach 2,5 h Rühren bei Raumtemperatur wird unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Decalinoylcarbonsäurechlorid **238** (127.7 mg, 0.6 mmol, 100%) wird als leicht gelbliches Öl erhalten.

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2924, 2854, 1800, 1448, 1376, 1279, 1252, 1208, 1146, 1089, 993, 953, 938, 914, 892, 852, 818, 796, 773, 734, 708, 635.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.88-0.96 (m, 1H, $\text{H}_{\text{A-8}}$), 0.98 (d, 3 H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.9 Hz, H-10), 1.03-1.07 (m, 1H, $\text{H}_{\text{A-5}}$), 1.09-1.38 (m, 4H, $\text{H}_{\text{A-6}}$, $\text{H}_{\text{A-7}}$, H-8a, H-2), 1.70-1.80 (m, 4H, H-4a, $\text{H}_{\text{B-5}}$, $\text{H}_{\text{B-6}}$, $\text{H}_{\text{B-7}}$), 1.98-2.06 (m, 1H, $\text{H}_{\text{B-8}}$), 3.09 (dd, 1 H, $^3J_{\text{HH}}$ = 11.4 Hz, 5.9 Hz, H-1), 5.40 (br d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.0 Hz, H-4), 5.58 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 2.5 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 4.4 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.0 Hz, H-3).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 17.6 (C-10), 26.5 (C-7 oder C-6), 26.6 (C-7 oder C-6), 30.0 (C-8), 32.1 (C-2), 33.0 (C-5), 36.3 (C-8a), 42.0 (C-4a), 49.2 (C-1), 130.5 (C-4 oder C-3), 131.0 (C-4 oder C-3), 179.2 (C-9).

8.4.2 Synthese von TA-289 (197b + 197c)



Schema 144: Synthese von TA-289 (**197b** + **197c**). Reagenzien und Bedingungen: (i) a) $\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$ Diethylether, μw , 60 °C; b) MeOH, RF, 35%.

N-Boc-5-Methyltetramisäure **240** (128 mg, 0,6 mmol) und Säurechlorid **238** (128 mg, 0,6 mmol) werden in $\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$ (48% in Diethylether, 4 mL) gelöst und für 60 min in einem Mikrowellensynthesizer (bei 300 W) auf 60 °C erhitzt. Anschließend wird das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und zwischen Ethylacetat und gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung verteilt. Die Phasen werden getrennt und die Wasserphase mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Anschließend wird der BF_2 -Komplex in der Siedehitze für 2 h in MeOH hydrolysiert. Das Lösungsmittel wird danach erneut unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen und mit H_2O gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel anschließend erneut unter vermindertem Druck

entfernt. Nach Aufreinigung der freien 3-Acyltetramsäure mittels präparativer HPLC (Kinetex C-18, nach 10 min in 3 min von 65% auf 70% MeOH, mit 0,1% HCOOH im Wasseranteil, t_R analyt: 34,7 min) wird eine Mischung aus TA-289 **197** (60 mg, 0,21 mmol, 35%) als gelbes Öl erhalten. TA-289 liegt in einer Mischung aus **197b** und **197c** (6:4) vor.

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3241 (br), 2962, 2923, 2851, 1655, 1688, 1599, 1446, 1373, 1335, 1280, 1261, 1232, 1089, 1023, 967, 908, 803, 731.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.85 - 0.92 (m, 1 H, H_B-8), 0.95 (d, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, 3 H, H-10), 1.00-1.29 (m, 1H, H_B-5), 1.34-1.50 (m, 2H, H_B-6, H_B-7), 1.37 (d, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, 3 H, H-6'), 1.59 (qd, $^3J_{HH}$ = 11.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 2.7 Hz, 1 H, H-8a), 1.70 - 1.78 (m, 3H, H-4a, H_A-5, H_A-6), 1.78 - 1.88 (m, 4H, H_A-7, H_A-8), 2.54 - 2.61 (m, 1H, H-2), 3.73^A/3.74^B (dd, $^3J_{HH}$ = 11.4 Hz, $^3J_{HH}$ = 5.7 Hz, 1H, H-1), 3.90 (br s, 1H, H-5'), 5.40 (d, $^3J_{HH}$ = 9.8 Hz, 1H, H-4), 5.55 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.9 Hz, $^3J_{HH}$ = 4.3 Hz, $^3J_{HH}$ = 2.5 Hz, 1 H, H-3).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 17.5 (C-6'), 17.8 (C-10), 26.5 (C-6), 26.6 (C-7), 30.0 (C-8), 33.1 (C-5), 33.2 (C-2), 35.8^A/35.9^B (C-8a), 42.2 (C-4a), 46.5 (C-1), 57.7 (C-5'), 101.1^A/101.2^B (C-3'), 130.8 (C-4), 130.7^A/130.8^B (C-3), 175.3 (C-2'), 191.8^A/191.9^B (C-4'), 195.2 (C-9).

HRMS (ESI) m/z : [M-H]⁻ berechnet für C₁₇H₂₂NO₃⁻ 288.1594, gefunden 288.1607

D LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Royles, B. J. L.; *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1981.
- [2] Schobert, R.; Schlenk, A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 4203.
- [3] Henning, H.-G.; Gelbin, A.; *Adv. Heterocycl. Chem.* **1993**, 139.
- [4] Mo, X.; Li, Q.; Ju, J.; *RSC Adv.* **2014**, 4, 50566.
- [5] Ohta, S.; Ohta, E.; Ikegami, S.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6452.
- [6] Höltzel, A.; Gänzle, M. G.; Nicholson, G. J.; Hammes, W. P.; Jung, G.; *Angew. Chem.* **2000**, 39, 2766.
- [7] Sata, N. U.; Wada, S.; Matsunaga, S.; Watabe, S.; van Soest, R. W. M.; Fusetani, N.; *J. Org. Chem.* **1999**, 112, 2886.
- [8] Dixon, D. J.; Ley, S. V.; Longbottom, D. A.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1999**, 2231.
- [9] Li, J. Y.; Strobel, G.; Harper, J.; Lobkovsky, E.; Clardy, J.; *Org. Lett.* **2000**, 2, 767.
- [10] Steyn, P. S.; Rabie, C. J.; *Phytochem.* **1976**, 15, 1977.
- [11] Mulholland, T. P.; Foster, R.; Haydock, D. B.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1972**, 2121.
- [12] Mulholland, T. P.; Foster, R.; Haydock, D. B.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1972**, 1225.
- [13] Stickings, C. E.; *Biochem. J.* **1959**, 72, 332.
- [14] Nolte, M. J.; Steyn, P. S.; Wessels, P. L.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 1057.
- [15] Steyn, P. S.; Wessels, P. L.; *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 4707.
- [16] Lacey, R.N.; *J. Chem. Soc.* **1954**, 850.
- [17] Ley, S. V.; Smith, S. C.; Woodward, P. R.; *Tetrahedron* **1992**, 48, 1145.
- [18] Burke, L. T.; Dixon, D. J.; Ley, S. V.; Rodríguez, F.; *Org. Lett.* **2000**, 2, 3611.
- [19] Burke, L. T.; Dixon, D. J.; Ley, S. V.; Rodríguez, F.; *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 274.
- [20] persönliche Mitteilung Sebastian Loscher
- [21] Schlessinger, R. H.; Bebernitz, G. R.; Lin, P.; Poss, A. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1777.
- [22] Jouin, P.; Castro, B.; Nisato, D.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 1987, 1177.

- [23] Ivanov, A. S.; *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 789.
- [24] Ma, D.; Ma, J.; Ding, W.; Dai, L.; *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, 7, 2365.
- [25] Hosseini, M.; Kringelum, H.; Murray, A.; Tønder, J. E.; *Org. Lett.* **2006**, 8, 2103.
- [26] Liu, Z.; Ruan, X.; Haung, X.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 2505.
- [27] Huang, X.; Liu, Z. X.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, 43, 7655.
- [28] Löffler, J.; Schobert, R.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2799.
- [29] Schobert, R.; Jagusch, C.; Melanophy, C.; Mullen, G.; *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 3524.
- [30] Jones, R. C. F.; Peterson, G. E.; *Tetrahedron Lett.* **1983** 24, 4757.
- [31] Jones, R. C. F.; Begley, M. J.; Peterson, G. E.; Sumaria, S.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 1959.
- [32] Hori, K.; Arai, M.; Nomura, K.; Yoshii, E.; *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 4368.
- [33] Sengoku, T.; Wierzejska, J.; Takahashi, M.; Yoda, H.; *Synlett* **2010**, 2944.
- [34] Boeckman, R. K.; Thomas, A. J.; *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2823.
- [35] Schlenk, A.; Diestel, R.; Sasse, F.; Schobert, R.; *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2599.
- [36] Rosett, T.; Sankhala, R.H.; Stickings, C.E.; Taylor, M.E.U.; *Biochem. J.* **1957**, 67, 390
- [37] Steyn, P. S.; Rabie, C. J.; *Phytochem.* **1976**, 15, 1977.
- [38] Barbacid, M.; Vazquez, D.; *Eur. J. Biochem.* **1974**, 44, 437.
- [39] Stickings, C.E.; *Biochem. J.* **1959**, 72, 332.
- [40] Aoki, S.; Higuchi, K.; Ye, Y.; Satari, R.; Kobayashi, M.; *Tetrahedron* **2000**, 56, 1833.
- [41] Wang, C.-Y.; Wang, B. G.; Wiryowidago, S.; Wray, V.; van Soest, R.; Streube, K.G.; Guan, H.-S.; Proksch, P.; Ebel, R.; *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 51.
- [42] Oda, T.; Fujita, A.; Xu, J.; Mochizuki, M.; Ukai, K.; Namikoshi, M.; *Mar. Drugs* **2007**, 5, 1.
- [43] Wright, A.D.; Osterhage, C.; König, G.M.; *J. Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 507.
- [44] Loscher, S; Schobert, R; *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 10619.
- [45] Hölzel, A.; Gänzle, M.G.; Nicholson, G.J.; Hammes, W.P.; Jung, G. *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2886.
- [46] Gänzle, M.G.; *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2004**, 64, 326.
- [47] Kunze, B.; Schabacher, K.; Zähler, H.; Zeeck, A.; *Arch. Microbiol.* **1972**, 86,

- 147.
- [48] Kunze, B.; *Doktorarbeit*, Universität Tübingen, **1975**.
- [49] Burmeister, H. R.; Bennet, G. A.; Vesonder, R.F.; Hesseltine, C.W.; *J. Antimicrob. Agents Chemother.* **1974**, *5*, 634.
- [50] Turos, E.; Audia, J. E.; Danishefsky, S. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8231–8236.
- [51] Singh, S.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2243.
- [52] Marfori, E. C.; Bamba, T.; Kajiyama, S.; Fukusaki, E.; Kobayashi, A.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6655.
- [53] Halecker, S.; Surup, F.; Kuhnert, E.; Mohr, K. I.; Brock, N. L.; Dickschat, J. S.; Junker, C.; Schulz, B.; Stadler, M.; *Phytochemistry* **2014**, *100*, 86.
- [54] Izumikawa, M.; Hashimoto, J.; Hirokawa, T.; Sugimoto, S.; Kato, T.; Takagi, M.; Shin-ya, K.; *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 628.
- [55] Graupner, P.R.; Carr, A.; Clancy, E.; Gilbert, J.; Bailey, K.L.; Derby, J.-A.; Gerwick, B.C.; *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1558.
- [56] Bae, M. A.; Yamada, K.; Ijuin, Y.; Tsuji, T.; Yazawa, K.; Tomono, Y.; Uemura, D.; *Heterocycl. Commun.* **1996**, *2*, 315.
- [57] Kanazawa, S.; Fusetani, N.; Matsunaga, S.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1065.
- [58] Cramer, N.; Helbig, S.; Baro, A.; Laschat, S.; Diestel, R.; Sasse, F.; Schwalbe, H.; *ChemBioChem*, **2008**, *9*, 2474.
- [59] Jomon, K.; Kuroda, Y.; Ajisaka, M.; Sasaki, H.; *J. Antibiot.* **1972**, *25*, 271.
- [60] Aizawa, S.; Akutsa, H.; Satomi, T.; Nagatsu, T.; Taguchi, R.; Seino, A.; *J. Antibiot.* **1979**, *32*, 193.
- [61] Boeckman, R. K.; Weidner, C. H.; Perni, R. B.; Napier, J. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8036.
- [62] Paquette, L. A.; Macdonald, D.; Anderson, L. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9292.
- [63] Cramer, N.; Laschat, S.; Baro, A.; Schwalbe, H.; Richter, C.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 820.
- [64] Hart, A. C.; Phillips, A. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1094.
- [65] Henderson, J. A.; Phillips, A. J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8499.
- [66] Kauh, U.; Andernach, L.; Weck, S.; Sandjo, L. P.; Jacob, S.; Thines, E.; Opatz, T.; *J. Org. Chem.* **2015**, *81*, 215.

- [67] Healy, A. R.; Izumikawa, M.; Slawin, A. M. Z.; Shin-ya, K.; Westwood, N. J.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 4046.
- [68] Healy, A. R.; Westwood, N. J.; *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10527.
- [69] Pachali, S.; Hofmann, C.; Rapp, G.; Schobert, R.; Baro, A.; Frey, W.; Laschat, S.; *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2828.
- [70] Gunasekera, S. P.; Gunasekera, M.; McCarthy, P.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4830.
- [71] Winterer, M.; *Masterarbeit*, Universität Bayreuth, **2011**.
- [72] Rzeszutarska, B.; Masiukiewicz, E.; Wiejak, S.; *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 1189.
- [73] Larionov, O. V.; de Meijere, A.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2153.
- [74] Cohen, S. B.; & Halcomb, R. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2534.
- [75] Keller, M.; Pop, N.; Hutzler, C.; Beck-Sickinger, A. G.; Bernhardt, G.; Buschauer, A.; *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 8168.
- [76] Jagusch, C.; *Dissertation*, Universität Bayreuth, **2005**.
- [77] Hogg, J. L.; Nave, D. W.; Goodwin, T. E.; *Org. Prep. Proc. Int.* **1978**, *10*, 9.
- [78] Tamura, R.; Sato, M.; Oda, D.; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4368.
- [79] March, J.; *Advanced Organic Chemistry*, 4. Aufl., Wiley, New York, **1992**, 886.
- [80] Haase, R.; *Bachelorarbeit*, Universität Bayreuth, **2011**.
- [81] Robert, T.; Velder, J., & Schmalz, H. G.; *Ang. Chem.* **2008**, *120*, 7832.
- [82] Friour, G.; Alexakis, A.; Cahiez, G.; Normant, J.; *Tetrahedron* **1984**, *40*, 683.
- [83] Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlowski, J. A.; *Tetrahedron* **1984**, *40*(24), 5005.
- [84] Kim, S.; Lee, J. I.; & Kim, Y. C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*(5), 560.
- [85] Schobert, R.; Jagusch, C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2301.
- [86] Bergmann, M.; Zervas, L.; *Ber.* **1932**, *65*, 1192.
- [87] Tsuji, J.; Shimizu, I.; Kobayashi, Y.; *Israel Journal of Chemistry* **1984**, *24*, 153.
- [88] Yu, P.; Wang, T.; Li, J.; & Cook, J. M.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*(10), 3173.
- [89] Winkler, J. D.; Subrahmanyam, D.; *Tetrahedron* **1992**, *48*(34), 7049.
- [90] Hsieh, M. T.; Liu, H. J.; Ly, T. W.; Shia, K. S.; *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*(16), 3285.
- [91] Kuroda, C.; Shimizu, S.; Satoh, J. Y.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, (3), 519.
- [92] Pappas, J. J.; Keaveney, W. P.; Gancher, E.; Berger, M.; *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*(36), 4273.

- [93] Deslongchamps, P.; Atlani, P.; Fréhel, D.; Malaval, A.; Moreau, C.; *Can. J. Chem.* **1974**, 52(21), 3651.
- [94] Pappo, R.; Allen, Jr, D.; Lemieux, R.; & Johnson, W.; *J. Org. Chem.* **1956**, 21(4), 478.
- [95] Nagayama, S.; Endo, M.; Kobayashi, S.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63(18), 6094.
- [96] Criegee, R.; Kraft, L.; Rank, B.; *Liebigs Ann. Chem.* **1933**, 507, 159.
- [97] Enders, D.; Eichenauer, H.; *Chem. Ber.* **1979**, 112(8), 2933.
- [98] Job, A.; Janeck, C. F.; Bettray, W.; Peters, R.; Enders, D.; *Tetrahedron* **2002**, 58(12), 2253.
- [99] Clive, D. L.; Murthy, K. K.; George, R.; Poznansky, M. J.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, (7), 2099.
- [100] Mencil, J. J.; Regan, J. R.; Barton, J.; Menard, P. R.; Bruno, J. G.; Calvo, R. R.; Suh, J. T.; *J. Med. Chem.* **1990**, 33(6), 1606.
- [101] Kato, D.; Sasaki, Y.; Boger, D. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132(11), 3685.
- [102] Conole, G.; Mears, R. J.; De Silva, H.; Whiting, A.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1995**, (14), 1825.
- [103] Sadasivam, D. V.; Antharjanam, P. S.; Prasad, E.; Flowers, R. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130(23), 7228.
- [104] Levine, S. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 6150.
- [105] Kojima, S.; Maki, S.; Hirano, T.; Oomiya, Y.; Niwa, H.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4409.
- [106] Häuser, H. Offenlegungsschrift DE 3900793 A1, **1990**.
- [107] Morita, H.; Tashiro, S.; Takeda, M.; Fujimori, K.; Yamada, N.; Sheikh, M. C.; Kawaguchi, H.; *Tetrahedron* **2008**, 64(16), 3589.
- [108] Hirsch, J. A.; Truc, V. C.; *J. Org. Chem.* **1986**, 51(12), 2218.
- [109] Dickschat, J. S.; Wickel, S.; Bolten, C. J.; Nawrath, T.; Schulz, S.; Wittmann, C.; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010(14), 2687.
- [110] Wuensch, B.; Bauschke, G.; *ChemInform*, **1992**, 23(33).
- [111] Jefford, C. W.; Hatsui, T.; Deheza, M. F.; Bernardinelli, G.; *CHIMIA Int. J. Chem.* **1992**, 46(4), 114.
- [112] Hon, Y. S.; Lee, C. F.; *Tetrahedron* **2001**, 57(29), 6181.
- [113] Maguire, M. P.; Feldman, P. L.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1990**, 55(3), 948.


- [114] Ewert, K. K.; Evans, H. M.; Zidovska, A.; Bouxsein, N. F.; Ahmad, A.; Safinya, C. *R. J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*(12), 3998.
- [115] Hosseini, M.; Kringelum, H.; Murray, A.; Tønder, J. E.; *Org. Lett.* **2006**, *8*(10), 2103.
- [116] Herath, K.; Jayasuriya, H.; Zink, D. L.; Sigmund, J.; Vicente, F.; de la Cruz, M.; Basilio, A.; Bills, G. F.; Polishook, J. D.; Donald, R.; Phillips, J.; Goetz, M.; Singh, S. B.; *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 420.
- [117] Quek, N. C.; Matthews, J. H.; Bloor, S. J.; Jones, D. A.; Bircham, P. W.; Heathcott, R. W.; Atkinson, P. H.; *Mol. BioSyst.* **2013**, *9*(8), 2125.
- [118] Singh, S. B.; Zink, D. L.; Goetz, M. A.; Dombrowski, A. W.; Polishook, J. D.; Hazuda, D. J.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*(16), 2243.
- [119] Kempf, K.; Raja, A.; Sasse, F.; Schobert, R.; *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2455.
- [120] Kempf, K.; Schmitt, F.; Bilitewski, U.; Schobert, R.; *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5064.
- [121] Paintner, F. F.; Bauschke, G.; Polborn, K.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2549.
- [122] Boeckman, R. K., Jr.; Song, X.; Pero, J. E.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8969.
- [123] Shenvi, A. B.; Gerlach, H.; *Helv. Chim. Acta* **1980**, *61*, 2426.
- [124] Segi, M.; Takahashi, M.; Nakajima, T.; Suga, S.; Sonoda, N.; *Synth. Commun.* **1989**, *19*(13-14), 2431.
- [125] Varseev, G. N.; Maier M. E.; *Org. Lett.* **2005**, *7*(18), 3881.
- [126] Pedersen, D. S.; Rosenbohm, C.; *Synthesis* **2001**, 2431.
- [127] Gajewski, J. J.; Jurayj, J.; Kimbrough, D. R.; Gande, M. E.; Ganem, B.; Carpenter, B. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*(4), 1170.
- [128] Egger, M.; Pellett, P.; Nickl, K.; Geiger, S.; Graetz, S.; Seifert, R.; Koenig, B.; *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*(35), 10978.
- [129] Ma, S. M.; Li, J. W. H.; Choi, J. W.; Zhou, H.; Lee, K. M.; Moorthie, V. A.; *Science* **2009**, *326*(5952), 589.
- [130] Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*(4), 1238.
- [131] Damon, R. E.; Coppola, G. M.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2849.
- [132] Jeong, Y. C.; Moloney, M. G.; *J. Org. Chem.* **2011**, *76*(5), 1342.
- [133] Biersack, B.; Diestel, R.; Jagusch, C.; Sasse, F.; Schobert, R.; *J. Inorg. Biochem.* **2009**, *103*, 72.

- [134] Lebrun, M.-H.; Duvert, P.; Gaudemer, F.; Gaudemer, A.; Deballon, C.; Boucly, P.; *J. Inorg. Biochem.* **1985**, 24, 167.
- [135] Tanaka, A.; Usuki, T.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5036.

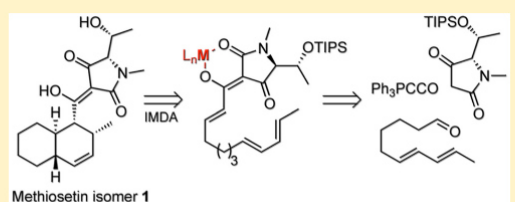
Synthesis of an Isomer of the Decalinoyltetramic Acid Methiosetin by a Stereocontrolled IMDA Reaction of a Metal-Chelated 3-Trienoyltetramate

Markus Winterer,[†] Karl Kempf,[†] and Rainer Schobert*

Organic Chemistry Laboratory, University Bayreuth, 95440 Bayreuth, Germany

 Supporting Information

ABSTRACT: An isomer of the 3-decalinoyltetramic acid methiosetin was synthesized for the first time. The decalin moiety was established by a late-stage intramolecular Diels–Alder cyclization catalyzed by Me_2AlCl or $\text{La}(\text{OTf})_3$. Its high diastereoselectivity arose from stereoreinduction by a well-defined metal O,O -chelate complex of the 3-acyltetramic acid moiety. The nature of the metal and the bulkiness of the residues at the tetramic acid chelator are decisive for the stereochemical outcome.



INTRODUCTION

(+)-Methiosetin **1** is a 3-decalinoyltetramic acid^{1–3} with antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* and *Haemophilus influenzae* that was isolated in 2011 by Singh et al.⁴ from a sooty mold *Capnodium* sp. This group also assigned the relative configuration of the decalin moiety on grounds of NMR studies and proposed the structure shown in Figure 1,

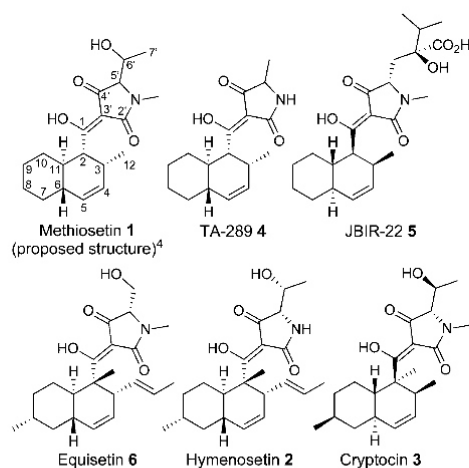


Figure 1. Natural 3-decalinoyltetramic acids.

which leaves the absolute configurations at C-5' and C-6' of the tetramic acid core unassigned. So far, there are examples known of decalinoyltetramic acids derived from either *L*-threonine, such as hymenosetin **2**, or *L*-allo-threonine, such as cryptocin **3** (Figure 1). Decalinoyltetramic acids lacking a methyl group at C-2 are scarce. They may feature absolute configurations of the

decalin like the one proposed for methiosetin (e.g., TA-289 **4**) recently isolated by Atkinson et al. from an unidentified *Fusarium* sp. fungus⁵ or the inverted configuration like JBIR-22 **5**.

The majority of synthetic 3-decalinoyltetramic acids were prepared by assembling the *trans*-decalin by an intramolecular Diels–Alder (IMDA) reaction using auxiliaries or chiral catalysts for stereocontrol. The tetramate ring was established either prior to or following this IMDA cyclization. For instance, Gao et al.⁶ prepared cryptocin **3** and derivatives of equisetin **6** and fusarisetin A by generating the tetramic acid according to Ley et al.^{7,8} via aminolysis of a β -keto thioester, linked to the full-fledged decalin, with the respective amino ester, followed by a basic Dieckmann condensation of the resulting *N*- β -ketoamino ester. Similarly, Opatz et al. synthesized hymenosetin **2** by first establishing an enantiopure decalin aldehyde by IMDA reaction of a trienal derived from (+)-citronellal, followed by attachment of an *N*- β -ketoacylthreoninate and its Lacey–Dieckmann condensation.⁹ In contrast, Westwood and Healy prepared highly enantioenriched diastereomers of JBIR-22 **5** by first attaching a trienoyl residue to a tetramic acid via a Horner–Wadsworth–Emmons olefination and then initiating the IMDA of this residue with an external magnesium bisoxazoline complex as a catalyst.¹⁰ A third conceivable approach to 3-decalinoyltetramic acids is the attachment of a decalinoic acid to the respective preformed tetramic acid by means of condensation agents such as DCC/DMAP (Yoshi¹¹–Yoda¹² acylation) or BF_3 etherate (Jones acylation).¹³ However, neutral condensation agents usually lead to the formation of 4-*O*-decalinoyltetramic acids, which are difficult to rearrange to the 3-decalinoyltetramates, and BF_3 etherate may lead to racemization at C-2 or C-5'.

Received: April 6, 2016

Published: August 23, 2016

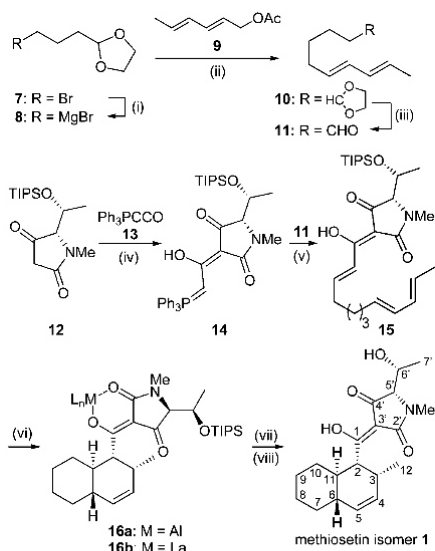
Herein, we describe a conceptionally new approach to 3-decalinoyltetramic acids which utilizes the attachment of an unsaturated aldehyde to a tetramic acid bearing a 3-acyl ylide¹⁴ via a Wittig reaction, followed by an IMDA cyclization of the unsaturated side chain, which is stereocontrolled not by an external catalyst, as in the strategy of Westwood and Healy, but by a metal chelate complex of the 3-acyltetramic acid itself.

RESULTS AND DISCUSSION

Synthesis of a Proposed Stereoisomer of Methioisetin.

We intended to attach a 3-trienoyl residue to an enantiopure tetramic acid and then establish the decalin system via an IMDA reaction stereocontrolled by the tetramate moiety. To this end, TIPS-protected L-threonine-derived tetramic acid **12** was prepared as previously reported^{15,16} and acylated with the cumulated phosphorus ylide Ph_3PCCO **13**^{14,17} to give the stabilized ylide **14** in quantitative yield (Scheme 1). This was

Scheme 1. Synthesis of Methioisetin Isomer 1 via a Late-Stage IMDA Reaction^a



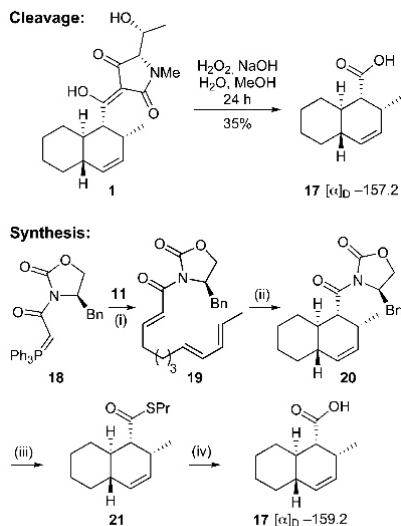
^aReagents and conditions: (i) Mg, THF, -40°C , 1.5 h; (ii) 0.25 equiv of $\text{CuBr}(\text{Me}_2\text{S})$, -40°C (3 h) \rightarrow rt, 12 h, 78%; (iii) $\text{AcOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$, 90°C , 1.5 h, 97%; (iv) THF, reflux, 5 h, 99%; (v) CH_2Cl_2 , KOtBu , then **11**, rt, 12 h, 81%; (vi) for **16a**: 2 equiv of Me_2AlCl , CH_2Cl_2 , rt, 3 days; for **16b**: 1 equiv of $\text{La}(\text{OTf})_3$, CH_2Cl_2 , rt, 2 days; (vii) for **16a**: $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , rt, 12 h; for **16b**: $\text{HF}/\text{pyridine}$, THF, rt, 24 h; (viii) for **16a**: MeOH , reflux, 2 h (29% over 3 steps); for **16b**: Et_3SiH , 30 min (59% over 3 steps).

deprotonated with KOtBu to afford an anionic ylide species that underwent an *E*-selective olefination when treated with decadienal **11** to give the immediate IMDA precursor **15** in 81% yield. The aldehyde **11** was synthesized in analogy to a method by Paintner et al.¹⁸ starting with a copper-mediated coupling reaction between the Grignard derivative **8** of commercially available 2-(3-bromopropyl)-1,3-dioxolane **7** and (*E*,*E*)-hexadienyl acetate **9**. By replacing Paintner's Li_2CuCl_4 with $\text{CuBr}(\text{Me}_2\text{S})$, we increased the yield of product dioxolane **10** by 10% to 78%. Its deprotection gave deca-6,8-dienal **11** in near quantitative yield. An attempt to cyclize the

IMDA precursor **15** in the presence of BF_3 etherate led to decomposition products. However, the use of 2 equiv of Me_2AlCl as a catalyst gave, after demetalation and deprotection, one predominant methioisetin stereoisomer **1** in 29% yield with separable trace amounts of a second one. With $\text{La}(\text{OTf})_3$ as the catalysts, the same product was obtained even in 59% yield. A conceivable explanation for this stereoselection is offered by the fact that 3-acyltetramic acids form chelate complexes with a broad range of metals¹⁹ by engaging the exocyclic enol OH group at C-1 and either the 4'-keto or the amide 2'-carbonyl group of the heterocycle, depending on the metal. Both types of chelate complexes are distinguishable by analyzing the 1700–1500 cm^{-1} carbonyl region of their IR spectra.^{20,21} The IR spectra of the complexes **16**, recorded immediately after the IMDA reaction, showed bands at 1694 and 1599 cm^{-1} , typical of metal coordination by the amide carbonyl (cf. the Supporting Information, Figure S1). It is reasonable that the IMDA precursor **15** showed the same sort of metal coordination. The predominance of one product stereoisomer may then be rationalized by the conformationally rigidifying effect of the bulky TIPS group near the two stereocenters C-5' and C-6'. Indirect proof for this rationale is provided by the fact that TA-289 **4**, bearing a less bulky methyl residue at C-5', was not accessible diastereoselectively by this method, which afforded only an inseparable 1:1.85 mixture of two major *endo*-diastereoisomers. For the removal of the metal in the presumed product complex **16a**, the crude product was treated first with BF_3 etherate to substitute the metal for BF_3 and then with hot methanol to liberate the 3-acyltetramic acid **1**. Gratifyingly, the treatment with BF_3 etherate led to a swift cleavage of the TIPS protecting group but not to an undesired subsequent elimination of water. The crude lanthanum complex **16b** was deprotected and demetalated with HF in pyridine and Et_3SiH to give the same methioisetin isomer **1** in 59% yield.

For the stereochemical assignment of the decalin moiety of our synthetic methioisetin isomer **1**, we cleaved it oxidatively at the formal double bond between C-1 and C-3' under conditions described by Opatz et al.⁹ for hymenoesetin (Scheme 2, top row). The resulting decalinoic acid **17** showed a specific optical rotation of $[\alpha]_D^{24} -157.2$ (c 0.50, CH_2Cl_2). For the identification of its absolute configuration, we prepared it independently according to a protocol by Paintner¹⁸ (Scheme 2).

Aldehyde **11** was olefinated with enantiopure amide ylide **18**, readily accessible by reaction of 4-benzylloxazolidin-2-one with cumulated ylide **13** according to Boeckman et al.,²² to give an IMDA precursor **19** in 57% yield. The latter was cyclized in the presence of 2 equiv of Me_2AlCl at -30°C to give the decalin derivative **20** with high *endo*-diastereoselectivity (*endo/exo* \geq 50:1) and in 99% yield. The absolute configuration of compound **20** had been elucidated by Paintner et al.¹⁸ via single-crystal X-ray diffraction analysis of its dibromo adduct (CCDC199999). For the cleavage of the Evans auxiliary, the IMDA product **20** was first converted quantitatively to the thioester **21** with a mixture of propanethiol and *n*-BuLi according to a general protocol by Damon et al.²³ Since Paintner had reported a partial epimerization upon basic hydrolysis of this thioester, we now developed an epimerization-free hydrolysis by means of silver nitrate in aqueous dioxane, in analogy to a protocol by Gerlach et al.,²⁴ which left the acid **17** as a pure enantiomer in 93% yield. It showed a specific optical rotation of $[\alpha]_D^{20} -159.2$ (c 0.97, CH_2Cl_2) and was identical to the product obtained from oxidative cleavage of

Scheme 2. Oxidative Cleavage of Methiosetin Isomer 1 and Synthesis of Decalinoic Acid 17^a

^aReagents and conditions: (i) toluene, 80 °C, 16 h, 57%; (ii) 2 equiv of Me₂AlCl, CH₂Cl₂, −30 °C, 12 h, 99%; (iii) propanethiol, *n*-BuLi, THF, 0 °C, 10 min, 99%; (iv) AgNO₃, dioxane/H₂O (4:1), reflux, 2 h, 93%.

synthetic methiosetin isomer **1** also with respect to NMR and MS analytics. As to the configuration of the tetramic acid moiety of our synthetic methiosetin isomer **1**, we assume it to be (*S'*,*S'*,*R'*) because we can exclude an *allo*-threonine configuration from the ¹H NMR coupling constants, which are identical to those of the “*L*-threonine residue” of hymenosetin,⁹ and because C-6' is not prone to racemization or inversion under the conditions of the IMDA reaction. Taken together, our synthetic methiosetin isomer **1** features the structure shown in Schemes 1 and 2.

However, the stereochemistry of the natural isolate remained unclear. While the synthetic methiosetin isomer **1** showed a specific optical rotation of [α]_D²⁴ −63 (c 1.0, MeOH), the isolated natural product had [α]_D²³ +12.4 (c 1.0, MeOH). The ¹H NMR shifts and coupling constants of both were in perfect agreement when measured in methanol-*d*₄ yet differed somewhat when recorded in CDCl₃. The ¹³C NMR shifts were also a close match and differed by more than 0.2 ppm only for carbon atoms 11, 4', and *S'* (cf. the Supporting Information, Tables S1 and S2). In conclusion, the natural isolate probably featured a decalin moiety which is the enantiomer of our synthetic methiosetin isomer **1**. We can exclude that it had a tetramic acid core derived from *D*-threonine since Opatz et al.⁹ demonstrated that the optical rotation changes dramatically by more than 200° when going from *L*-threonine-derived to *D*-threonine-derived hymenosetin. It is worth noting that Westwood and Healy¹⁰ could also prove through their synthetic studies that the decalin configuration of JBIR-22 had previously been assigned wrongly by Izumikawa et al.²⁵

Stereoselection by Other Metal 3-Acyltetramates. 3-Acyltetramic acids may also coordinate to metals, such as magnesium, via their exocyclic enol OH group and their 4'-keto oxygen.²⁰ Hence, we conducted IMDA reactions of **15** in the presence of compounds of such metals, expecting the formation

of methiosetin isomers featuring the “enantiomeric” decalin moiety. So far, no optimum catalyst of this type could be identified. For instance, Cu(OAc)₂ and MgCl₂/MgBr₂ mixtures led to crude products whose IR spectra suggested a predominant ketone coordination (cf. Supporting Information, Figure S1). However, the reaction catalyzed by the former was very slow, and the reaction with the latter resulted only in a 6:4 mixture of two diastereoisomers of methiosetin (cf. Supporting Information). In addition, the counteranion of the metal catalyst also played a role by influencing the IMDA reaction rates and the stability of the TIPS protecting group. Table S3 shows the effect of various catalysts on the progress and stereochemical outcome of the IMDA reaction.

CONCLUSIONS

We synthesized the methiosetin stereoisomer **1** by controlling the stereoselectivity of the IMDA reaction of the (*E*,*E*,*E*)-dodecatrienyl residue of **15** via an aluminum or lanthanum (1-*O*,2'-*O*)-cholate complex of its 3-acyltetramic acid core. This stereoselection relied on the presence of a bulky residue at C-5', apparent from the failure of a similar stereoselection in the case of the alanine-derived tetramic acid TA-289 **4**. We could also assign the absolute configuration of methiosetin isomer **1**. Although it comprises a decalin residue which is configured as was proposed for the natural isolate, it is not identical to it. The most plausible explanation is a wrong stereochemical assignment of the structure of the natural isolate. We provided evidence for other metal catalysts, such as copper acetate or magnesium halides, being able to induce the formation of a decalin residue that is the enantiomer of that in isomer **1** and thus probably the “natural” one. However, a large-scale screening will be necessary to pinpoint suitable metal catalysts that form exclusively tetramic acid cholate complexes employing the 4'-keto function and that give rise to a rapid IMDA reaction.

EXPERIMENTAL SECTION

General Remarks. IR spectra were recorded with an FT-IR spectrophotometer equipped with an ATR unit. Chemical shifts of NMR signals are given in parts per million (δ) downfield from tetramethylsilane for ¹H and ¹³C. Mass spectra were obtained under EI (70 eV) conditions. High-resolution mass spectra were obtained with a UPLC/Orbitrap MS system in ESI mode. For chromatography silica gel 60 (230–400 mesh) was used. HPLC was performed on Prontosil RP 200-5-C18, 5 μ m, 250 \times 4 mm (analytic) and 250 \times 20 mm (preparative) columns.

2-(5*E*,7*E*)-Nona-5,7-diene-1-yl)-1,3-dioxolane **10.** A suspension of magnesium (3.1 g, 142.5 mmol) in THF (17 mL) was treated dropwise with a solution of 2-(3-bromopropyl)-1,3-dioxolane **7** (13.9 g, 71.4 mmol) in THF (17 mL). Dibromoethane (0.25 mL, 0.25 mmol) was added to activate the metal, then the remaining solution of 2-(3-bromopropyl)-1,3-dioxolane was added dropwise over a period of 15 min. The resulting solution was stirred at 30 °C for 1.5 h and then added dropwise to a solution of sorbinic acetate **9** (8.84 g, 59.2 mmol) and CuBr–DMS complex (1.28 g, 18.0 mmol) in THF (85 mL) and cooled to −40 °C. The resulting deep purple solution was stirred at −40 °C for 3 h, allowed to warm to room temperature overnight, and then quenched with saturated aqueous NH₄Cl (170 mL). The mixture was extracted three times with diethyl ether, and the combined organic layers were washed with brine, dried, and concentrated. The residue was dissolved in a 3:1 mixture of MeOH/THF (500 mL), NaOH (30 g) was added, and the mixture was stirred for 1.5 h to hydrolyze residual sorbinic acetate. Half-concentrated aqueous NaHCO₃ (400 mL) was added, the organic layer was separated, and the aqueous one was extracted four times with diethyl

ether. The combined organic layers were washed with brine, dried, and concentrated. The remainder was purified by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 9:1, R_f 0.34) to leave **10** (9.0 g, 78%) as a colorless oil: IR (ATR) ν_{\max} 3015, 2927, 2859, 1436, 1409, 1211, 1130, 1059, 1033, 986, 942, 863, 737, 709 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.29–1.42 (m, 4 H), 1.52–1.62 (m, 2 H), 1.65 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.99 (dt, J = 6.1, 6.4 Hz, 2 H), 3.71–3.81 (m, 2 H), 3.82–3.91 (m, 2 H), 4.76 (t, J = 4.9 Hz, 1 H), 5.38–5.58 (m, 2 H), 5.86–6.10 (m, 2 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 17.7, 23.5, 29.2, 32.3, 33.6, 64.6, 104.4, 126.5, 130.3, 131.4, 131.6; HRMS (ESI) m/z [$M + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_2$ 197.15361, found 197.15366.

(6E,8E)-Deca-6,8-dienal 11. A mixture of **10** (1.29 g, 6.55 mmol), THF (19 mL), water (2 mL), and acetic acid (12 mL) was heated at 90 °C for 1.5 h. Due to identical R_f values of **10** and **11**, the progress of the reaction was controlled by gas chromatography. After completion, the solution was cooled to room temperature, treated with saturated NaHCO_3 (50 mL), and extracted three times with hexanes. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The remainder was purified by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 9:1, R_f 0.34) to leave **11** (0.97 g, 97%) as a colorless oil: IR (ATR) ν_{\max} 3017, 2932, 2720, 1725, 1449, 988 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.36–1.48 (m, 2 H), 1.64 (quint, J = 7.4 Hz, 2 H), 1.72 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 2.07 (dt, J = 7.4, 14.0 Hz, 2 H), 2.42 (dt, J = 1.8, 7.4 Hz, 2 H), 5.44–5.64 (m, 2 H), 5.92–6.07 (m, 2 H), 9.78 (t, J = 1.8 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 18.0, 21.6, 28.9, 32.2, 43.7, 127.2, 130.9, 131.0, 131.5, 202.7; HRMS (ESI) m/z [$M + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}$ 153.12739, found 153.12739.

3-[(Triphenylphosphoranylidene)acetyl]-(5S)-((1'R)-1-triisopropylsilyloxyethyl)-1-methylpyrrolidine-2,4-dione 14. A solution of tetramic acid **12**^{15,16} (570 mg, 1.8 mmol) in THF (24 mL) was treated with Ph_3PCCO **13** (604 mg, 2.0 mmol) and refluxed for 12 h. Evaporation under reduced pressure afforded ylide **14** quantitatively as a brownish foam of mp 81 °C: IR (ATR) ν_{\max} 2941, 2864, 1656, 1612, 1550, 1463, 1437, 1190, 1103, 1067, 1015, 997, 882, 851, 783, 746, 719, 690, 570, 540 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.98–1.11 (m, 42 H), 1.39 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.44 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 3.019 (s, 3 H), 3.023 (s, 3 H), 3.36 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 3.43 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 4.44 (qd, J = 6.6, 3.0 Hz, 1 H), 4.45 (qd, J = 6.6, 3.0 Hz, 1 H), 5.23 (d, $J_{\text{P-H}}$ = 20.3 Hz, 1 H, fast H/D exchange in CDCl_3 ; signal disappears overnight), 7.45–7.53 (m, 12 H), 7.57–7.68 (m, 18 H); ^{31}P NMR (CDCl_3 , 161.7 MHz) (ylides/betaines ~3:1) δ 14.8/14.9 (P=CHCOH), 21.4/21.9 (P=CH₂CO $^-$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 12.2, 17.75/17.78, 21.8/22.3, 28.58/28.64, 51.2 (d, J = 109.9 Hz)/51.4 (d, J = 111.7 Hz), 67.7/68.3, 69.3/71.3, 91.1/94.9 (d, J = 12.7 Hz), 119.0 (d, J = 88.1 Hz), 124.5/124.7 (d, J = 91.7 Hz), 128.1, 128.2, 128.3, 128.76, 128.83, 128.9, 129.3, 129.4, 129.9, 130.0, 131.61, 131.63, 131.7, 132.47, 132.50, 132.55, 132.57, 132.70, 132.79, 132.84, 133.5, 133.6, 134.61, 134.63, 172.5/173.4, 172.3/177.1, 189.7/192.8; HRMS (ESI) m/z [$M + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{47}\text{NO}_4\text{P}$ 616.3007, found 616.2998.

(5S)-[(1R)-Triisopropylsilyloxyethyl]-1-methyl-3-[(2E,8E,10E)-dodecatrienoyl]-pyrrolidine-2,4-dione 15. A solution of ylide **14** (920 mg, 1.5 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was treated with KOTfBu (180 mg, 1.6 mmol). After complete dissolution of the base, decadienal **11** (210 mg, 1.38 mmol) was added, and the mixture was stirred overnight at room temperature and finally washed with 1 M aqueous NaHSO_4 , dried over Na_2SO_4 , and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by reversed-phase column chromatography (C-18, rinsing with 85% MeOH, 0.1% HCOOH in the water fraction, elution of the product with pure MeOH) to afford **15** as a yellow oil (550 mg, 1.1 mmol, 81%): IR (ATR) ν_{\max} 2938, 2866, 1709, 1645, 1583, 1461, 1375, 1327, 1215, 1139, 1097, 1068, 986, 910, 882, 828, 782, 731, 677 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.75–1.10 (m, 21 H), 1.33–1.50 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.69 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.98–2.10 (m, 2 H), 2.21–2.35 (m, 2 H), 3.09 (s, 3 H), 3.47 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 4.52 (qd, J = 6.6, 1.4 Hz, 1 H), 5.32–5.63 (m, 2 H), 5.84–6.06 (m, 2 H), 6.98–7.17 (m, 2 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 12.5, 17.9, 18.0, 22.6, 27.7, 28.9, 29.1, 32.2, 32.9, 68.2, 72.3, 100.2, 113.7, 121.6, 126.8/130.6/131.2/131.5,

149.4, 172.5, 174.4, 193.3; HRMS (ESI) m/z [$M + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{NO}_4\text{Si}^+$ 490.3347, found 490.3348; [$M + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{NaNO}_4\text{Si}^+$ 512.3166, found 512.3168; [$M - \text{H}$] $^-$ calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{NO}_4\text{Si}^-$ 488.3202, found 488.3212.

(R)-4-Benzyl-3-[(2E,8E,10E)-dodeca-2,8,10-trienoyl]-oxazolidin-2-one 19. A solution of (6E,8E)-deca-6,8-dienal **11** (0.97 g, 6.38 mmol) and ylide **18**²³ (4.47 g, 9.33 mmol) in toluene (100 mL) was heated at 80 °C for 24 h. The remainder upon concentration was purified by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 3:1, R_f 0.47) to give **19** (1.3 g, 58%) as a colorless oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –31.1 (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (ATR) ν_{\max} 3016, 2926, 2855, 1774, 1682, 1634, 1498, 1455, 1386, 1352, 1290, 1209, 1196, 1110, 1099, 1077, 1054, 987, 923, 851, 806, 761, 750, 731, 700 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.35–1.56 (m, 4 H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3 H), 2.10 (dt, J = 7.2, 14.2 Hz, 2 H), 2.28 (dt, J = 6.8, 13.0 Hz, 2 H), 2.77 (dd, J = 13.2, 9.6 Hz, 1 H), 3.32 (dd, J = 13.2, 3.2 Hz, 1 H), 4.11–4.22 (m, 2 H), 4.72 (ddd, J = 3.4, 7.0, 13.1 Hz, 1H), 5.45–5.63 (m, 2 H), 5.92–6.06 (m, 2 H), 7.11–7.37 (m, 7 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 17.9, 27.6, 28.9, 32.2, 32.5, 37.9, 55.3, 66.0, 120.0, 127.0, 127.3, 128.9, 129.4, 130.6, 131.4, 131.5, 135.4, 151.7, 153.4, 165.1; HRMS (ESI) m/z [$M + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}$ 354.20615, found 354.20605.

(4R)-Benzyl-3-[(1R,2R,4aS,8aR)-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2-methylnaphthalene-1-carbonyl]oxazolidin-2-one 20. A solution of triene **19** (475 mg, 1.34 mmol) in CH_2Cl_2 (38 mL) was cooled to –30 °C and treated dropwise with a 0.9 M solution of Me_2AlCl in hexane (3 mL, 2.69 mmol) over 10 min. The mixture was stirred for another 4.5 h at –30 °C, treated with 1 M hydrochloric acid (20 mL), and extracted four times with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The remainder was purified by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 4:1, R_f 0.63) to give **20** (474 mg, 99%) as a colorless oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –123 (c 0.98, CH_2Cl_2) [lit.¹⁸ $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –185 (c 0.96, CH_2Cl_2)]; IR (ATR) ν_{\max} 2926, 1776, 1694, 1449, 1384, 1372, 1349, 1322, 1292, 1261, 1234, 1215, 1194, 1148, 1101, 1087, 1049, 1020, 998, 909, 817, 792, 767, 729, 700 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.79–0.90 (m, 1 H), 0.95 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.00–1.22 (m, 1 H), 1.24–1.47 (m, 2 H), 1.52–1.67 (m, 1 H), 1.71–1.82 (m, 4 H), 1.86–1.96 (m, 1 H), 2.63 (dd, J = 10.6, 13.1 Hz, 1 H), 2.73–2.88 (m, 1 H), 3.42 (dd, J = 3.3, 13.1 Hz, 1 H), 3.82 (dd, J = 5.9, 11.3 Hz, 1 H), 4.10–4.19 (m, 2 H), 4.72 (ddd, J = 3.4, 7.0, 13.9 Hz, 1 H), 5.41 (br d, J = 9.9 Hz, 1 H), 5.58 (ddd, J = 2.6, 4.6, 9.9 Hz, 1 H), 7.21–7.37 (m, 5 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 17.7, 26.5, 26.6, 30.0, 30.8, 33.1, 36.5, 38.2, 41.8, 47.6, 55.3, 66.0, 127.2, 128.9, 129.3, 130.6, 130.8, 135.5, 153.0, 173.5; HRMS (ESI) m/z [$M + \text{H}$] $^+$ Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}$ 354.20637, found 354.20554.

(1R,2R,4aS,8aR)-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2-methylnaphthalene-1-carboxylic acid thiopropyl ester 21. A solution of oxazolidin-2-one **20** (50 mg, 0.14 mmol) and propanethiol (0.1 mL, 1.1 mmol) in THF (0.9 mL) was cooled to 0 °C and treated dropwise with a 2.25 M solution of *n*-butyllithium in hexane (0.1 mL). The mixture was stirred at 0 °C for 10 min, quenched with water (7.5 mL) and extracted four times with *t*-butyl methyl ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The remainder was purified by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 3:1, R_f 0.7) to leave **21** (35 mg, 99%) as a waxy solid; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –41.9 (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (ATR) ν_{\max} 2962, 2921, 2873, 2852, 1694, 1684, 1447, 1375, 1291, 1241, 1088, 1084, 1018, 998, 953, 913, 893, 862, 847, 824, 804, 788, 739, 721, 554 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.78–0.93 (m, 1 H), 0.85 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 0.99–1.11 (m, 1 H), 1.20–1.34 (m, 2 H), 1.43–1.56 (m, 1 H), 1.55 (sex, J = 7.3, 2 H), 1.61–1.75 (m, 4 H), 1.77–1.87 (m, 1 H), 2.45–2.61 (m, 1 H), 2.70–2.91 (m, 1 H), 2.78 (q, J = 7.3, 2 H), 5.33 (br d, J = 9.9 Hz, 1 H), 5.49 (ddd, J = 2.6, 4.6, 9.9 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 13.3, 17.3, 23.2, 26.4, 26.6, 29.5, 30.5, 33.0, 33.5, 37.0, 42.4, 58.5, 130.8, 130.85, 200.3; HRMS (ESI) m/z [$M + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{OS}$ 253.16206, found 253.16194.

(1R,2R,4aS,8aR)-1,2,4a,5,6,7,8,8a-Octahydro-2-methylnaphthalene-1-carboxylic Acid 17. A solution of thioester **21** (351 mg, 1.39 mmol) in 4:1 dioxane/water (30 mL) was treated with AgNO_3

(1500 mg, 8.83 mmol) and refluxed until no further starting material could be detected by TLC. The suspension was extracted four times with CH_2Cl_2 , and the combined extracts were purified by suction over a plug of Celite. Condensation of the filtrate and column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 3:1, R_f 0.5) afforded **17** (251 mg, 93%) as a crystalline solid of mp 123.2 °C (from *n*-hexane): $[\alpha]_D^{20}$ –159.2 (c 0.97, CH_2Cl_2); IR (ATR) ν_{max} 2929, 2852, 1703, 1447, 1420, 1292, 1262, 1223, 1194, 948, 743, 717, 671, 582, 567 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.83–0.98 (m, 1 H), 0.98 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.02–1.10 (m, 1 H), 1.19–1.46 (m, 4 H), 1.61–1.82 (m, 4 H), 1.95–2.06 (m, 1 H), 2.51–2.64 (m, 2 H), 5.37 (br d, J = 9.9 Hz, 1 H), 5.53 (ddd, J = 2.6, 3.9, 9.9 Hz, 1 H) 10.97 (br s, 1 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 17.6, 26.5, 26.6, 30.0, 32.1, 33.0, 36.2, 42.0, 49.5, 130.5, 131.0, 180.6; HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2^-$ 193.12231, found 193.12279.

Carboxylic Acid **17** from Cleavage of Methioisetin Isomer **1**.

A solution of methioisetin isomer **1** (30 mg, 0.09 mmol) in MeOH (1 mL) was treated with H_2O_2 (30% in H_2O , 2 mL), 1 M NaOH solution in H_2O (1 mL), and H_2O (5 mL) and stirred at room temperature. After 4 and 8 h, the solution was treated once more with H_2O_2 (30% in H_2O , 1 mL) and 1 M NaOH solution in H_2O (0.5 mL). After 24 h, 1 M hydrochloric acid was added to adjust a pH value of 1–2. The resulting solution was extracted with CH_2Cl_2 , and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. The remainder was purified by column chromatography (silica gel; cyclohexane/ethyl acetate 3:1, R_f 0.5) to afford **17** (6 mg, 35%) as colorless crystals: $[\alpha]_D^{20}$ –157.2 (c 0.50, CH_2Cl_2). All other data were identical to those of compound **17** obtained from thioester **21**.

(5S)-((1'R)-Hydroxyethyl)-1-methyl-3-((1R,2R,4aS,8aR)-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2-methylnaphthalene-1-carbonyl)pyrrolidone-2,4-dione (Methioisetin) **1.** Protocol A: A solution of 3-dodecatrienoyltetramic acid **15** (200 mg, 0.4 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was treated dropwise with a 1 M solution of Me_2AlCl in hexane (2 equiv, 0.8 mL) and then stirred for 3 days. The mixture was washed with 1 M aqueous NaHSO_4 , dried over Na_2SO_4 , and evaporated under reduced pressure. The crude product was dissolved in CH_2Cl_2 (10 mL) at room temperature and treated with $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.8 mmol, 211 μL , 48% in ether) under exclusion of air and moisture. After being stirred overnight, the solution was washed with 1 M aqueous NaHSO_4 , dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The crude BF_3 complex was hydrolyzed by boiling in methanol for 2 h. The solvent was evaporated, and the residue was taken up in ethyl acetate and washed with water. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and evaporated. The free 3-acyltetramic acid was purified by preparative HPLC (Kinetex C-18, 5 μm , rinsing with 65% MeOH, 0.1% HCO_2H in the water fraction, elution of the product with 77% MeOH) to afford **1** as a yellow oil (38 mg, 0.11 mmol, 29%).

Protocol B: A solution of tetramic acid **15** (274 mg, 0.56 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was treated with $\text{La}(\text{OTf})_3$ (328.2 mg, 0.56 mmol) and stirred at room temperature for 2 days. The mixture was washed with 1 M aqueous NaHSO_4 , dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The remainder was dissolved in THF (1 mL) in a plastic vial and was treated with HF (70% in pyridine, 100 μL , 3.6 mmol). After being stirred for 24 h, Et_3SiH (573 μL , 3.6 mmol) was added and the resulting mixture was stirred for another 30 min. The solution was poured into methanol/water (65/35, 20 mL), and 3-acyltetramic acid **1** was extracted and purified by preparative HPLC (Kinetex C-18, 5 μm , rinsing with 65% MeOH, 0.1% HCO_2H in the water fraction, elution of the product with 77% MeOH) to afford pure **1** as a yellow oil (110 mg, 0.33 mmol, 59%): $[\alpha]_D^{25}$ –63 (c 0.83, MeOH); IR (ATR) ν_{max} 3438 (br), 3010, 2968, 2925, 2854, 1705, 1644, 1606, 1485, 1449, 1394, 1374, 1333, 1281, 1257, 1212, 1124, 1088, 989, 946, 732 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.90 (qd, J = 11.9, 3.4 Hz, 1 H), 0.96 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.14 (d, J = 6.7 Hz, 2 H), 1.27–1.40 (m, 2 H), 1.59 (dddd, J = 11.7, 11.3, 10.0, 2.8 Hz, 1 H), 1.66–1.77 (m, 4 H), 1.78–1.88 (m, 2 H), 2.47–2.58 (m, 1 H), 2.99 (s, 3 H), 3.70 (dd, J = 11.6, 5.8 Hz, 1 H), 3.80 (d, J = 4.6 Hz, 1 H), 4.18 (qd, J = 6.7, 4.6 Hz, 1 H), 5.41 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 5.55 (ddd, J = 9.9, 4.6, 2.7 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 17.6, 17.8, 26.5, 26.6, 27.1, 29.9, 33.0, 33.2, 36.0, 42.2, 46.6, 66.7, 68.5, 102.7, 130.8,

130.9, 174.1, 191.1, 194.8; ^1H NMR (MeOD, 500 MHz) δ 0.88 (dq, J = 12.2, 2.5 Hz, 1 H), 0.92 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 1.05–1.14 (m, 1 H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.56 (qd, J = 11.3, 2.5 Hz, 1 H), 1.74–1.78 (m, 2 H), 1.85 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 2.53 (td, J = 6.1, 5.2 Hz, 1 H), 3.06 (s, 2 H), 3.71 (br s, 1 H), 3.77 (dd, J = 11.5, 5.5 Hz, 1 H), 4.16 (qd, J = 6.7, 3.4 Hz, 1 H), 5.41 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 5.56 (ddd, J = 10.1, 4.6, 2.5 Hz, 1 H); HRMS (ESI) m/z $[\text{M} - \text{H}]^-$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_4^-$ 332.1856, found 332.1871.

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acs.joc.6b00750.

NMR spectra of **1**, **10**, **11**, **14**, **15**, **17**, and **19–21**; IR spectra of Al and Cu chelate complexes of IMDA precursor **15**; chemical shifts of carbon and hydrogen atoms of isolated natural methioisetin and synthetic **1**; influence of various metal catalysts on the IMDA reaction of **15**; HPLC chromatograms of IMDA products of **15** catalyzed by various Lewis acids (PDF)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: rainer.schobert@uni-bayreuth.de.

Author Contributions

[†]M.W. and K.K. contributed equally to this work.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ REFERENCES

- (1) Royles, B. J. L. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1981–2001.
- (2) Schobert, R.; Schlenk, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4203–4221.
- (3) Mo, X.; Li, Q.; Ju, J. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 50566–50593.
- (4) Herath, K.; Jayasuriya, H.; Zink, D. L.; Sigmund, J.; Vicente, F.; de la Cruz, M.; Basilio, A.; Bills, G. F.; Polishook, J. D.; Donald, R.; Phillips, J.; Goetz, M.; Singh, S. B. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 420–424.
- (5) Quek, N. C. H.; Matthews, J. H.; Bloor, S. J.; Jones, D. A.; Bircham, P. W.; Heathcott, R. W.; Atkinson, P. H. *Mol. Biosyst.* **2013**, *9*, 2125–2133.
- (6) Kong, L.; Rao, M.; Ou, J.; Yin, J.; Lu, W.; Liu, M.; Pang, X.; Gao, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7591–7597.
- (7) Burke, L. T.; Dixon, D. J.; Ley, S. V.; Rodríguez, F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3611–3613.
- (8) Burke, L. T.; Dixon, D. J.; Ley, S. V.; Rodríguez, F. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 274–280.
- (9) Kahl, U.; Andernach, L.; Weck, S.; Sandjo, L. P.; Jacob, S.; Thines, E.; Opatz, T. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 215–228.
- (10) Healy, A. R.; Westwood, N. J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10527–10531.
- (11) Hori, K.; Arai, M.; Nomura, K.; Yoshii, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 4368–4371.
- (12) Sengoku, T.; Wierzejska, J.; Takahashi, M.; Yoda, H. *Synlett* **2010**, *2010*, 2944–2946.
- (13) Jones, R. C. F.; Begley, M. J.; Peterson, G. E.; Sumaria, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, *1*, 1959–1968.
- (14) Schlenk, A.; Diestel, R.; Sasse, F.; Schobert, R. *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16*, 2599–2604. (b) Bruckner, S.; Bilitewski, U.; Schobert, R. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1136–1139.
- (15) Kempf, K.; Raja, A.; Sasse, F.; Schobert, R. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2455–2461.
- (16) Kempf, K.; Schmitt, F.; Bilitewski, U.; Schobert, R. *Tetrahedron* **2015**, *71*, S064–S068.
- (17) Schobert, R.; Siegfried, S.; Nieuwenhuyzen, M.; Milius, W.; Hampel, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2000*, *1*, 1723–1730.

- (18) Paintner, F. F.; Bauschke, G.; Polborn, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2549–2552.
- (19) Zaghouani, M.; Nay, B. *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 540–548.
- (20) Biersack, B.; Diestel, R.; Jagusch, C.; Sasse, F.; Schobert, R. *J. Inorg. Biochem.* **2009**, *103*, 72–76.
- (21) Lebrun, M.-H.; Duvert, P.; Gaudemer, F.; Gaudemer, A.; Deballon, C.; Boucly, P. *J. Inorg. Biochem.* **1985**, *24*, 167–181.
- (22) Boeckman, R. K., Jr.; Song, X.; Pero, J. E. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8969–8972.
- (23) Damon, R. E.; Coppola, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2849–2852.
- (24) Shenvi, A. B.; Gerlach, H. *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 2426–2433.
- (25) Izumikawa, M.; Hashimoto, J.; Hirokawa, T.; Sugimoto, S.; Kato, T.; Takagi, M.; Shin-Ya, K. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 628–631.

DANKSAGUNG

Ich danke Prof. Dr. Rainer Schobert für die Bereitstellung des interessanten Themas zur Promotion. Stets war er zur fachlichen Diskussion und Unterstützung bereit.

Zu Dank verpflichtet bin ich auch Silvia Kastner für die Hilfe bei Verwaltungsangelegenheiten, Dr. Claus Hölzel und Dr. Thomas Schmalz für die Behebung von Computerproblemen und Werner Kern für seine Ratschläge und Unterstützung bei technischen Problemen. Des Weiteren möchte ich Kerstin Hannemann und Dr. Ulrike Lacher für zahlreiche NMR- und MS-Messungen meinen Dank aussprechen.

Ich danke allen meinen Kollegen von den Arbeitskreisen SCHOBERT, SEIFERT und LASCHAT, insbesondere dem AK SCHOBERT für die kollegiale Zusammenarbeit und das angenehme Arbeitsklima. Besonderer Dank gilt meinen Laborkollegen Dr. Michael Ostermeier, Dr. Matthias Göhl, Dr. Marina Harras, Dr. Hussein Kalie, René Schmidt, Julia Beneke, David Linder, Markus Petermichl und Mathias Schwedes für die angenehme Laboratmosphäre und fachliche Diskussionen.

Insbesondere möchte ich meinem Projektpartner und Freund Karl Kempf und seiner Frau Oxana Kempf für ihre Freundschaft und für die vielen angenehmen Stunden der Zusammenarbeit danken.

Dank sagen möchte ich auch allen meinen Bachelor- und Masterpraktikanten sowie den Studenten, die mich im Rahmen von Bachelorarbeiten unterstützt haben.

Vor allem danke ich meinen Eltern für ihre Unterstützung. Ohne sie wären mein Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen.

(EIDESSTATTLICHE) VERSICHERUNGEN UND ERKLÄRUNGEN

(§ 5 Nr. 4 PromO)

Hiermit erkläre ich, dass keine Tatsachen vorliegen, die mich nach den gesetzlichen Bestimmungen über die Führung akademischer Grade zur Führung eines Doktorgrades unwürdig erscheinen lassen.

(§ 8 S. 2 Nr. 5 PromO)

Hiermit erkläre ich mich damit einverstanden, dass die elektronische Fassung meiner Dissertation unter Wahrung meiner Urheberrechte und des Datenschutzes einer gesonderten Überprüfung hinsichtlich der eigenständigen Anfertigung der Dissertation unterzogen werden kann.

(§ 8 S. 2 Nr. 7 PromO)

Hiermit erkläre ich eidesstattlich, dass ich die Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

(§ 8 S. 2 Nr. 8 PromO)

Ich habe die Dissertation nicht bereits zur Erlangung eines akademischen Grades anderweitig eingereicht und habe auch nicht bereits diese oder eine gleichartige Doktorprüfung endgültig nicht bestanden.

(§ 8 S. 2 Nr. 9 PromO)

Hiermit erkläre ich, dass ich keine Hilfe von gewerblichen Promotionsberatern bzw. -vermittlern in Anspruch genommen habe und auch künftig nicht nehmen werde.

.....

Ort, Datum, Unterschrift